

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Année 1967

N°

7

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Paul-Henri RIBERI

né le 29 Septembre 1936, à ALGER

Présentée et soutenue publiquement le

5 - SEPT 1967

19

**Manifestations rénales et pulmonaires
de la Sclérose tubéreuse de Bourneville**
(A propos d'une observation nouvelle)

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD - MASDEFEIX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Année 1967

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Paul-Henri RIBERI

né le 29 Septembre 1936, à ALGER

Présentée et soutenue publiquement le

19

**Manifestations rénales et pulmonaires
de la Sclérose tubéreuse de Bourneville**
(A propos d'une observation nouvelle)

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD - MASDEFIEUX

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Directeur Honoraire de l'Ecole Préparatoire : M. METZGER

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

MM. DAVID, ROUSSEAU, SARAZIN, AMSLER

Vice-Doyen : M. R. ROUCHY

-

Assesseur : M. H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs titulaires :

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique

b) Professeur titulaire à titre personnel :

M. LE CANNELIER Clinique Obstétricale et Gynécologique

II - MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
CAVELLAT (Mme)	Anesthésiologie
CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
DROZ	Histologie et Embryologie
GUNTZ	Anatomie
HOCQUET	Parasitologie
HY	Dermato-Vénéréologie
JOUBAUD	Méd. Gén. et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PRELOT (Mlle)	Zoologie
SIMARD	Anatomie Pathologique
TADEI	Thérapeutique
de VERNEJOUL	Physique Médicale

III - AGRÉGÉS

MM. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiâtrie
PARSY	Oto-rhino-laryngologie
RENIER	Médecine Générale
ROGNON	Chirurgie Générale
TESTARD	Pédiâtrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - AGRÉGÉ LIBRE

M. PERTUS	Urologie
-----------------	----------

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université :

Mme GALKOWSKI

A M A F E M M E,

en témoignage de notre amour.

A M E S P A R E N T S,

dont le dévouement fut pour moi un exemple.

A M E S F I L L E S, Marie-Cécile et Laurence.

A M A S Œ U R,

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,
Monsieur le Professeur L. FRESSINAUD-MASDEFIEIX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

qui nous a accueilli avec bienveillance dans son Service.

Il n'a cessé de nous guider, tout au long de notre Internat, avec une paternelle sollicitude.

La valeur de son enseignement et ses qualités humaines constituent pour nous une source quotidienne d'enrichissement. C'est avec fierté que nous nous considérons comme l'un de ses élèves.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur M. ROGNON
Professeur Agrégé de Chirurgie Générale
Chirurgien des Hôpitaux

Il a bien voulu nous confier l'observation qui illustre ce travail.
Nous l'assurons de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur M. GUNTZ
Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux

qui représente ici notre Faculté d'origine, avec l'expression de notre particulière sympathie.

Monsieur le Docteur C. SIMARD
Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux

dont l'aide nous a été précieuse dans le cours de ce travail.
Qu'il accepte, avec nos remerciements, l'assurance de notre dévouement.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR JEAN MASSONNAT

Médecin des Hôpitaux d'Alger
mort, victime de son devoir, le 26 Mars 1962

Sa culture et son intégrité ont profondément marqué notre temps d'Externat.

L'amitié et la bienveillance qu'il nous témoignait ne se sont jamais démenties jusqu'à sa tragique disparition.

Nous conserverons toujours pieusement son souvenir.

A NOS MAITRES DANS L'EXTERNAT (Alger)

Monsieur le Professeur J. THIODET

Monsieur le Professeur C. BOULARD

Monsieur le Professeur R. CLAUDE

Monsieur le Professeur A. FOURRIER

A NOS MAITRES DANS L'INTERNAT

Monsieur le Professeur A. PORTIER (Alger)

Monsieur le Professeur L. FRESSINAUD-MASDEFEIX

Monsieur le Professeur P. PERREAU

Monsieur le Docteur R. BONHOMME

A TOUS NOS MAITRES DES FACULTÉS D'ALGER ET D'ANGERS

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé Y. SUDRE

Monsieur le Docteur A. JOVER

Monsieur le Docteur H. NEIDHARDT

en gage d'amitié et de reconnaissance pour leurs conseils.

A MES AMIS ANCIENS INTERNES DES HOPITAUX D'ALGER

en souvenir de notre commun patrimoine.

A MES CAMARADES INTERNES DES HOPITAUX D'ANGERS

que je remercie pour leur accueil spontané et cordial.

Par délibération en date du 28 Janvier 1966,
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation, ni improba-
tion.

I N T R O D U C T I O N

Le chapitre des phacomatoses constitue, bien que de connaissance récente, l'un des plus intéressants et des plus controversés de la Pathologie Générale. Il groupe plusieurs affections dont la description est assez ancienne, telle la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN et la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Il fallut attendre cependant les travaux de VAN DER HOEVE pour assister au regroupement de ces diverses entités cliniques sous le vocable commun de phacomatoses. Ces affections, bien que d'expression clinique différente, reconnaissent un certain nombre de caractères identiques : ce sont des polydysplasies congénitales intéressant surtout, mais non exclusivement, les formations d'origine neuro-ectodermique.

Le terme de phacomatoses fut d'ailleurs rapidement l'objet de multiples discussions et critiques et les auteurs successifs se sont attachés à le remplacer par une dénomination qui rende mieux compte des réalités anatomo-cliniques. On a ainsi parlé de neuro-ectodermoses, de neuro-ecto-mésodermoses (CORNIL et KISSEL, 1933), de dysplasies à tendance blastomateuse (VAN BOGAERT, 1949), enfin de géno-neuro-dermatoses (KISSEL et BEUREY, 1953) (33).

En fait l'abondance des termes proposés rend compte des difficultés nosologiques et celui de phacomatose peut être conservé sans inconvénient sous réserve d'une claire définition du cadre qu'il désigne.

Il est actuellement admis que les phacomatoses sont

des entités présentant entre elles d'étroites relations anatomo-cliniques. Elles sont caractérisées par la présence d'anomalies congénitales du développement touchant avant tout les dérivés du tissu neuro-ectodermique, mais aussi ceux du mésoderme, du mésenchyme, et, plus rarement de l'entoderme.

Il convient également de limiter ce cadre à quatre affections bien individualisées :

- Neuro-fibromatose de RECKLINGHAUSEN.
- Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.
- Angiomatose encéphalo-trigémينية de STURGE-WEBER-KRABBE.
- Angiomatose rétino-cérébelleuse de VON HIPPEL-LINDAU.

auxquelles il faut adjoindre une cinquième phacomatose dont la réalité n'est plus discutée : l'angiomatose facio-rétino-thalamodiencéphalique de BONNET, DECHAUME et BLANC.

* * *

Le présent travail n'a aucune prétention exhaustive en raison du caractère isolé de l'observation qu'il rapporte. La relative rareté de tels faits interdit d'ailleurs de présenter fréquemment des séries homogènes de phacomatoses à localisations viscérales prédominantes et, dans ce domaine, les remarquables travaux de l'Ecole de Nancy, en particulier les thèses de DUREUX (20) et SCHMITT (64) feront longtemps autorité.

Nous n'avons pas non plus le mérite de l'extrême originalité, puisque les mêmes travaux ont montré que, malgré leur rareté, de tels cas ne sont pas exceptionnels.

L'intérêt de notre observation réside surtout dans le caractère fruste, paucisymptomatique, de la phacomatose. Les

symptômes habituels de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE y ont en effet une grande discrétion, au profit des localisations viscérales qui dominent l'histoire clinique. Ce sont ces manifestations viscérales qui ont permis, fait assez exceptionnel, le diagnostic rétrospectif de la maladie, d'autant que ce diagnostic fut établi du vivant de la malade, ce qui n'est pas la règle.

Cette observation nous conduit enfin à évoquer quelques aspects particuliers du pronostic, problème dont l'importance ne peut échapper et qu'il faut discuter malgré les incertitudes qui planent sur l'évolution des phacomatoses.

LE PLAN adopté est le suivant :

- I - LA PREMIÈRE PARTIE est consacrée à la relation détaillée de l'observation.
- II - LA DEUXIÈME PARTIE étudie la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE sous ses divers aspects anatomo-cliniques.
 - 1) Chapitre I : Rappel séméiologique de l'affection.
 - 2) Chapitre II : Etude analytique des manifestations rénales.
 - 3) Chapitre III : Etude analytique des manifestations pleuro-pulmonaires.
 - 4) Chapitre IV : Aspects généraux des localisations viscérales.
- III - LA TROISIÈME ET DERNIÈRE PARTIE s'efforce de rechercher, à la lumière des données établies, les caractères particuliers de notre observation.

P R E M I È R E P A R T I E

O B S E R V A T I O N

Mademoiselle B... Françoise (Infirmière diplômée d'Etat), était jusqu'à l'âge de 19 ans, une jeune fille en bonne santé apparente. Pas d'antécédents particuliers jusqu'en 1959. Elle a reçu le vaccin BCG et sa cuti-réaction est positive.

En 1959, c'est à l'occasion d'une radioscopie systématique qu'est découvert un pneumothorax partiel de la grande cavité gauche tout à fait asymptomatique. Les clichés pratiqués à cette date (téléthorax, tomographies), ne retrouvent aucune anomalie parenchymateuse, et on se contente de prescrire le repos et une surveillance radiologique. Celle-ci permet, dans les mois suivants, d'assister à une bilatéralisation du pneumothorax, avec alternance d'épanchements gazeux droit et gauche.

En janvier 1960 est institué un traitement anti-tuberculeux "de principe" associant I.N.H. et streptomycine, traitement interrompu en mai 1960 devant la persistance des accidents.

C'est à partir de juillet 1961 que les pneumothorax se reproduisent, de façon plus dramatique nécessitant exsufflation puis drainage.

En novembre 1961, la malade est hospitalisée à Saint-Cloud (Docteur HERTZOG). On pratique une décortication pleurale gauche dont voici l'étude histologique ainsi que celle d'une biopsie pulmonaire concomittante (Professeur de BRUX) :

" Le petit fragment prélevé le long de la perforation



Fig. 1

ne montre pas d'image pulmonaire. On est en présence, à la partie externe, d'un tissu hyalin très enflammé, tandis que la partie interne est bordée par un important granulome inflammatoire. Les éléments qui le constituent sont des fibroblastes, des cellules réticulaires, des lymphocytes, mais aucun ne permet d'affirmer que l'on est en présence ici d'un aspect de tuberculose.

Il n'en est point de même sur un autre fragment où l'on tombe sur une formation d'abcès chronique, riche en cellules lipophagiques, en lymphocytes et en plasmocytes mais, en certains endroits, on note la présence de formations mal définies avec des cellules épithélioïdes et des cellules multinucléées. Ces dernières prennent plus volontiers l'aspect de cellules macrophagiques que de cellules de Langhans. Mais étant donné les possibilités de remaniements des follicules tuberculeux sous l'influence du traitement, il est beaucoup plus vraisemblable de croire que l'on est en présence ici d'une lésion tuberculoïde que d'une lésion granulomateuse par corps étrangers ".

Le traitement anti-tuberculeux est repris (INH - streptomycine). Un nouveau pneumothorax, cette fois à droite, survient en juin 1962, nécessitant une exsufflation puis une décortication pleurale droite incomplète avec biopsie pleuro-pulmonaire qui met en évidence des lésions de scléro-emphysème avec bulles à paroi épaisses (Professeur SORS) :

" Ce fragment est bordé en surface d'un revêtement pleural qui forme la paroi des vésicules constatées macroscopiquement. Cette plèvre est dépourvue de fibres élastiques. Lorsqu'on les retrouve, elles apparaissent morcelées et manifestement dystrophiques. La paroi vésiculaire est épaissie par l'adjonction du tissu fibreux de la plèvre, de la sclérose des parois alvéolaires parenchymateuses corticales. On note une très riche vascularisation

et une dissémination des éléments inflammatoires parmi lesquels existent d'assez nombreux polynycléaires éosinophiles.

De telles formations ont la structure de bulles d'emphysème sous-pleural. Il est vraisemblable que le pneumothorax est en rapport avec des zones de déhiscence consécutives à des remaniements fluxionnaires et non intéressées directement par le prélèvement.

Aucun signe histologique de malignité ".

De mai 1963 à juillet 1965, aucun nouvel accident ne survient et Mademoiselle B... mène une existence normale. Il est fait en octobre 1963 un cliché thoracique de contrôle qui est pratiquement normal.

En juillet 1965, la jeune fille présente une crise douloureuse abdominale gauche de type colique néphrétique. L'urologie intra-veineuse montre une image de spicule au niveau du calice inférieur droit qui fait discuter, en raison des antécédents, le diagnostic de tuberculose rénale. En fait la négativité de l'examen cytot bactériologique des urines fait rejeter cette hypothèse.

En octobre 1965, nouveau pneumothorax droit découvert lors d'une radio systématique, nécessitant un drainage.

La jeune fille reprend son travail le 7 février 1966 mais doit l'interrompre très rapidement, le 14 février 1966, car elle présente alors un syndrome douloureux du flanc droit nécessitant son hospitalisation dans le Service d'Urologie (Professeur Agrégé ROGNON).

L'examen clinique à l'entrée retrouve la douleur du flanc droit, sans irradiations, sans défense. Urines normales : pas d'albumine, ni sels ni pigments biliaires. Les constantes biologiques sont normales, avec un taux d'urée

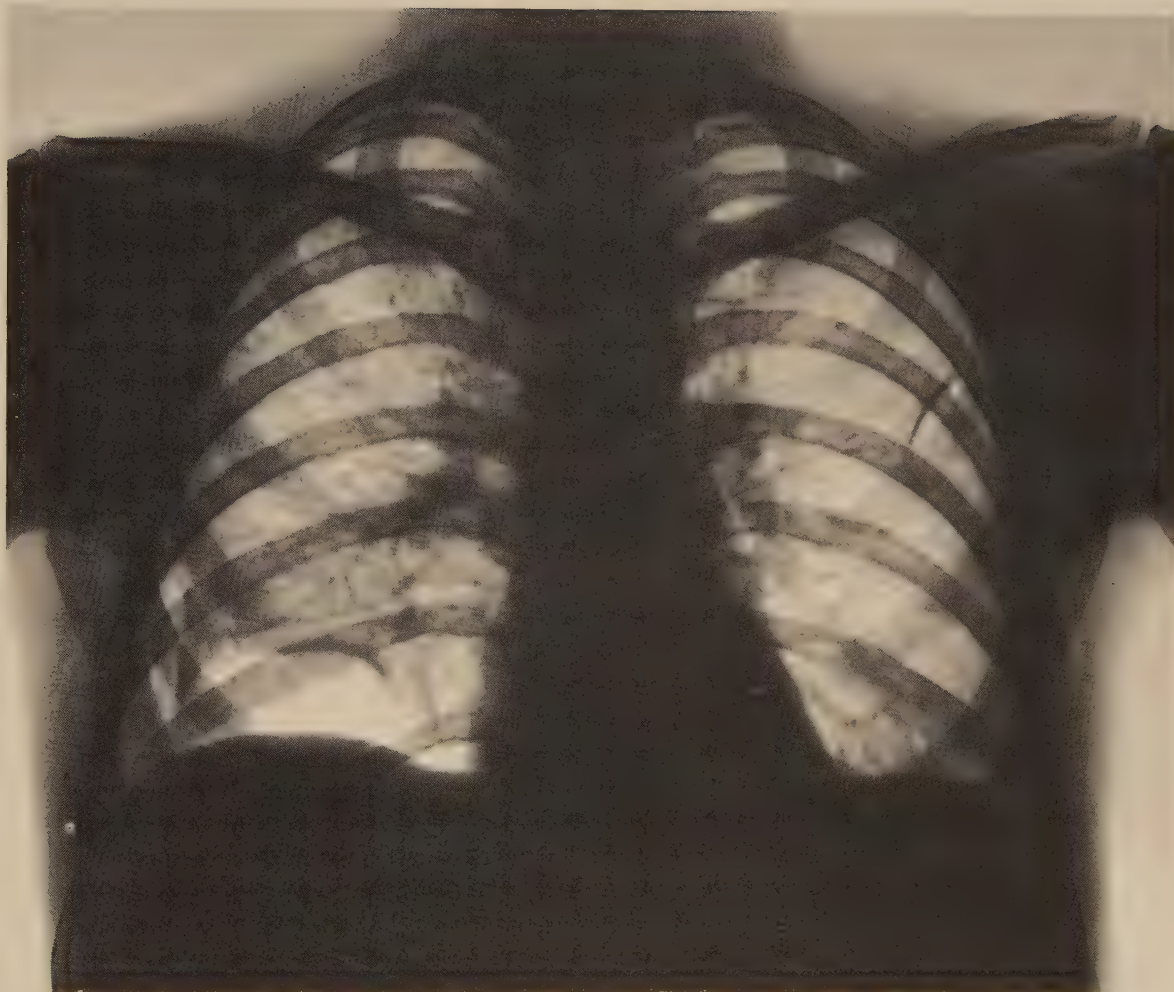


Fig. 2

sanguine un peu élevé (0,45 g/l). La formule leucocytaire et la vitesse de sédimentation sont normales. Par contre, il existe une anémie (2.280.000 globules rouges) normochrome.

Les explorations radiologiques permettent de s'assurer de l'intégrité des voies biliaires et urinaires.

Le traitement, symptomatique, associe les anti-spasmodiques et les transfusions qui permettent de ramener le chiffre des hématies à 3.900.000 le 7 mars 1966.

Cependant, la douleur lombaire persiste, et on assiste progressivement à l'apparition d'une tuméfaction lombaire droite, descendant jusqu'à la crête iliaque, très postérieure. Le diagnostic d'hématome péri-rénal semble logique et on décide d'intervenir malgré la survenue d'une tuméfaction semblable dans la fosse lombaire gauche.

INTERVENTION LE 11 MARS 1966.- (Professeur Agrégé ROGNON)

- Médiane sus-ombilicale prolongée vers le bas.
- Exploration : à droite, énorme masse soulevant le colon droit et le dépassant vers le haut jusqu'au niveau du foie.
- Cette masse est manifestement liquidienne surtout à sa partie supérieure où elle est fluctuante.
- A gauche, même constatation avec une teinte manifestement violacée à la surface de la tumeur.
- Décollement du colon gauche, ponction qui ramène du sang noir et on retire, outre le sang, un magma manifestement fibrineux. Ce diagnostic est confirmé par l'examen histologique extemporané.
- Mèche après une section et un écoulement du colon.
- Mais deux heures après, la malade n'ayant pas quitté la table d'opération, on est rappelé pour une hémorragie très grave, avec issue, par la mèche, de sang rouge.

- On réintervient : hémostase impossible étant donné la multiplicité des sources du saignement, et finalement, on extériorise le rein, qui était situé haut dans la loge, et on fait une néphrectomie gauche.

A signaler qu'autour du rein, existaient des bourgeonnements très différents d'aspect des hématomes fibrineux constatés au début, et que d'autre part, la face antérieure du rein paraissait abrasée et était le siège d'un saignement très abondant.

La réanimation per et post-opératoire est rendue très délicate par l'importance du choc hémorragique, mais sous l'effet des transfusions (8 litres), des vaso-presseurs, les chiffres tensionnels se normalisent et dans l'après-midi la malade se réveille avec une diurèse conservée. Les suites plus lointaines sont normales. La tuméfaction lombaire droite diminue de volume, et le déméchage a lieu au septième jour, sans incidents.

C'est le résultat de l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire qui apporte les renseignements les plus importants et qui ouvre des perspectives nouvelles et intéressantes sur cette observation.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE DE NÉPHRECTOMIE.-

(Professeur Agrégé SIMARD)

" Ce rein apparaît enrobé dans une sorte de gangue épaisse de plusieurs centimètres, constituée d'un tissu friable, blanchâtre, un peu translucide, évoquant avant tout un tissu adipeux plutôt tumoral qu'en remaniement inflammatoire. Cette gangue péri-rénale, qui se dissocie très facilement, prend en quelque sorte assise à la face antérieure du rein, sur une large zone cruentée qui occupe au moins les deux tiers de cette surface.

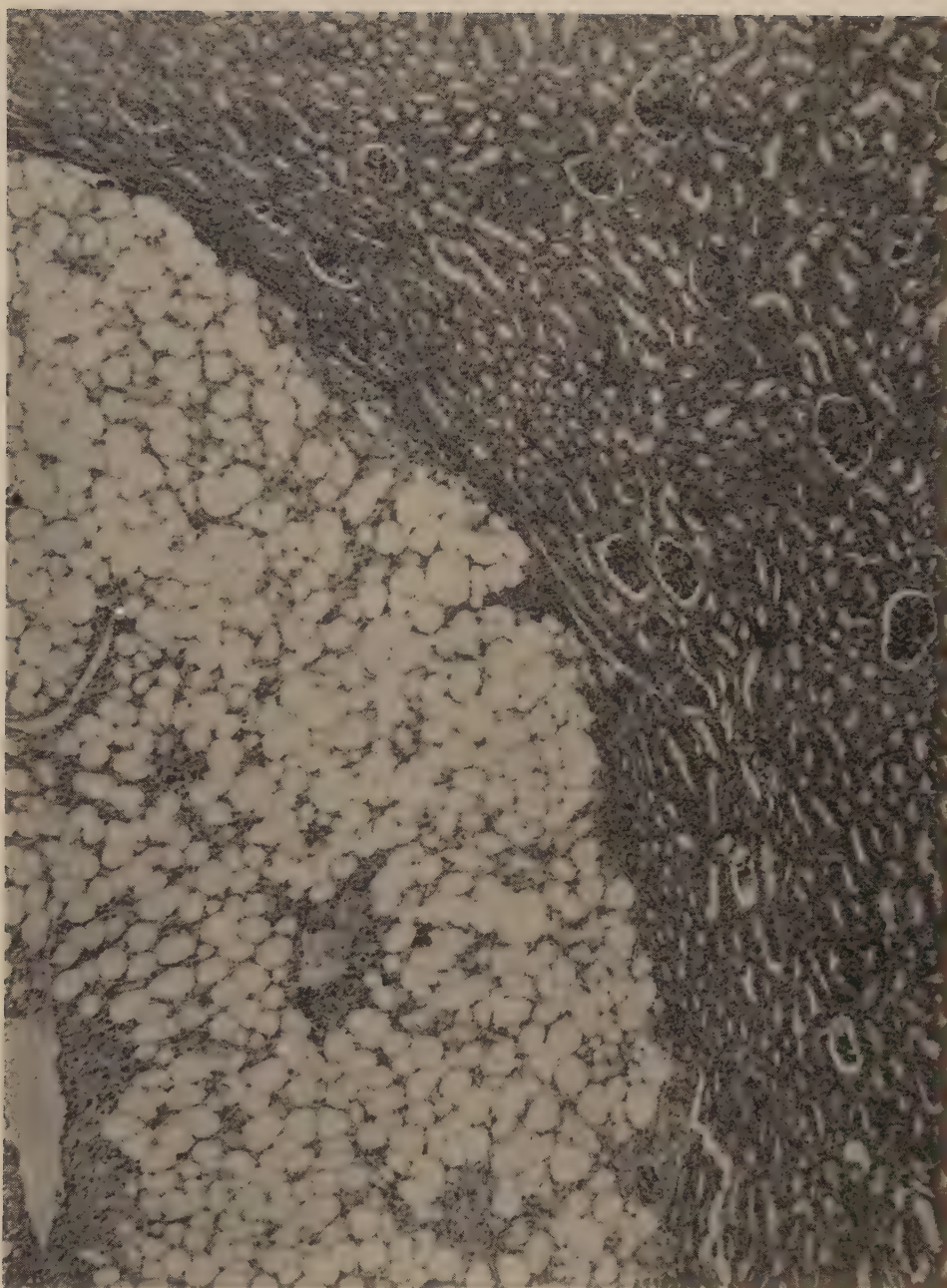


Fig. 3
Nodule intra-rénal, à composantes lipomateuse
et angiomateuse prédominantes.



Fig. 4

Extension extra-rénale; en bas, nappes de vésicules adipeuses; en haut, structure plus compacte, avec plages fasciculées de cellules myoïdes et vaisseaux à paroi musculaire épaisse.

Le parenchyme rénal proprement dit, étudié sur une coupe frontale, montre des images très particulières. Il existe en effet, dans la corticale, plusieurs petits foyers strictement circulaires de quelques millimètres à peine de diamètre qui frappent par leur aspect nettement clair, adipeux. Au niveau de l'un des pôles, vraisemblablement le pôle supérieur, un véritable aspect de lipome sous-capsulaire est réalisé, avec présence d'une masse faisant nettement hernie au-dessus de la surface rénale, de forme ovalaire, mesurant environ 1,5 cm de large sur 4 à 5 mm de haut.

L'examen histologique, qui a porté sur seize prélèvements, a permis les constatations suivantes :

Toutes les préparations effectuées aux dépens de la gangue péri-rénale, d'aspect tumoral, sont effectivement le siège d'une prolifération tumorale mésenchymateuse de caractère original. Le plus souvent en effet, les nappes tumorales sont constituées de cellules adipeuses, vacuolées, dans les interstices desquelles s'insinue un feutrage très ténu de cellules à cytoplasme acidophile. En quelques zones, la densité cellulaire est beaucoup plus importante, les cellules constitutantes sont alors fusiformes, en faisceaux, d'aspect myoïde très caractérisé. Ces dernières images se voient en particulier à la périphérie des abondants vaisseaux qui parcourent les nappes tumorales. De loin en loin, assez rarement d'ailleurs, à ces éléments adipeux et fusiformes prédominants, s'associent quelques cellules de type épithélioïde, à cytoplasme vivement acidophile.

Les prélèvements effectués au niveau de la surface rénale cruentée, montrent qu'il existe ici une véritable intrication entre des plages tumorales le plus souvent fusiformes et le parenchyme rénal qui persiste parfois dans les interstices tumoraux.

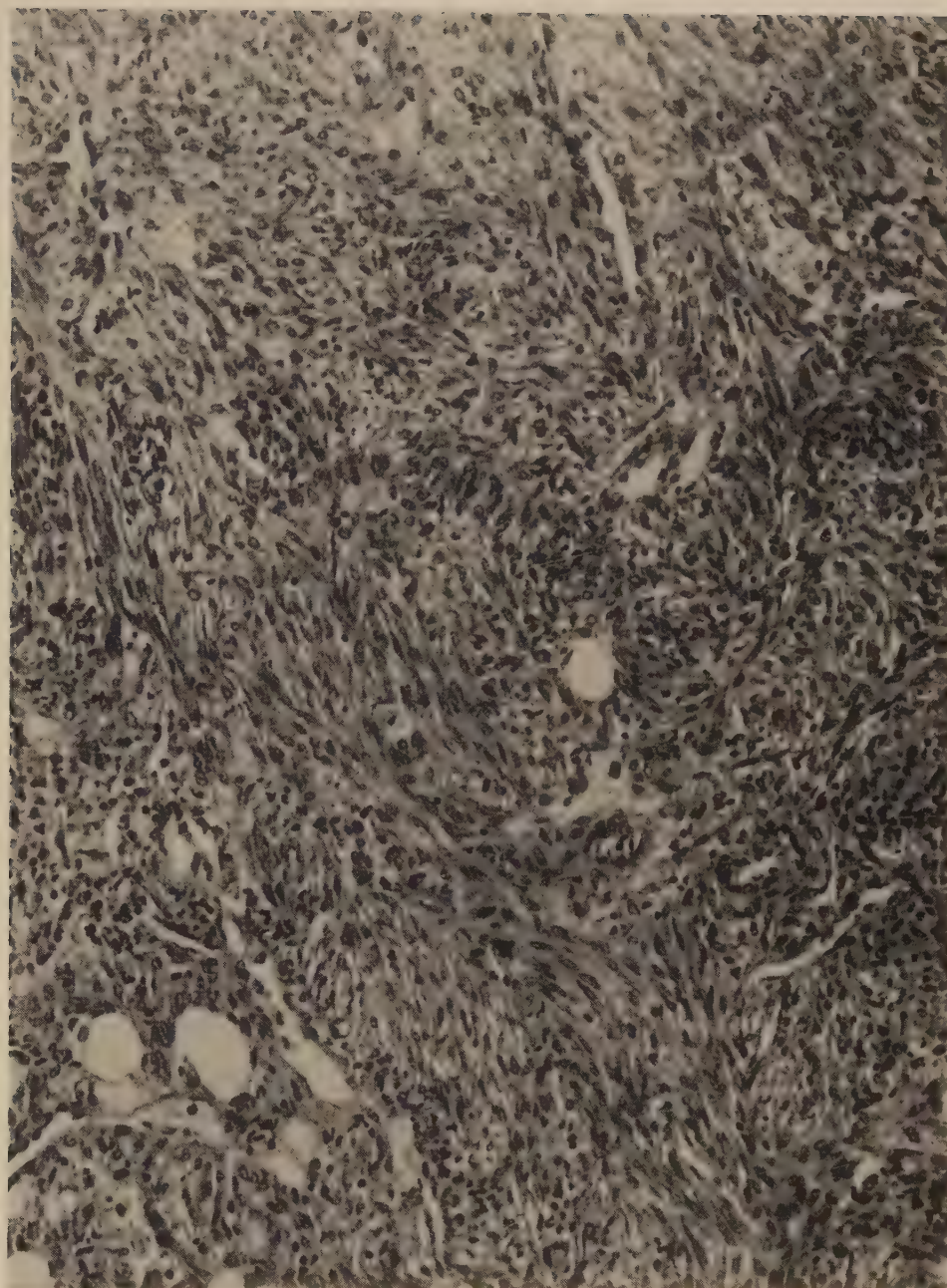


Fig. 5
Faisceaux de cellules myoïdes et vaisseaux; (au coin inféro-gauche, quelques vésicules adipeuses).

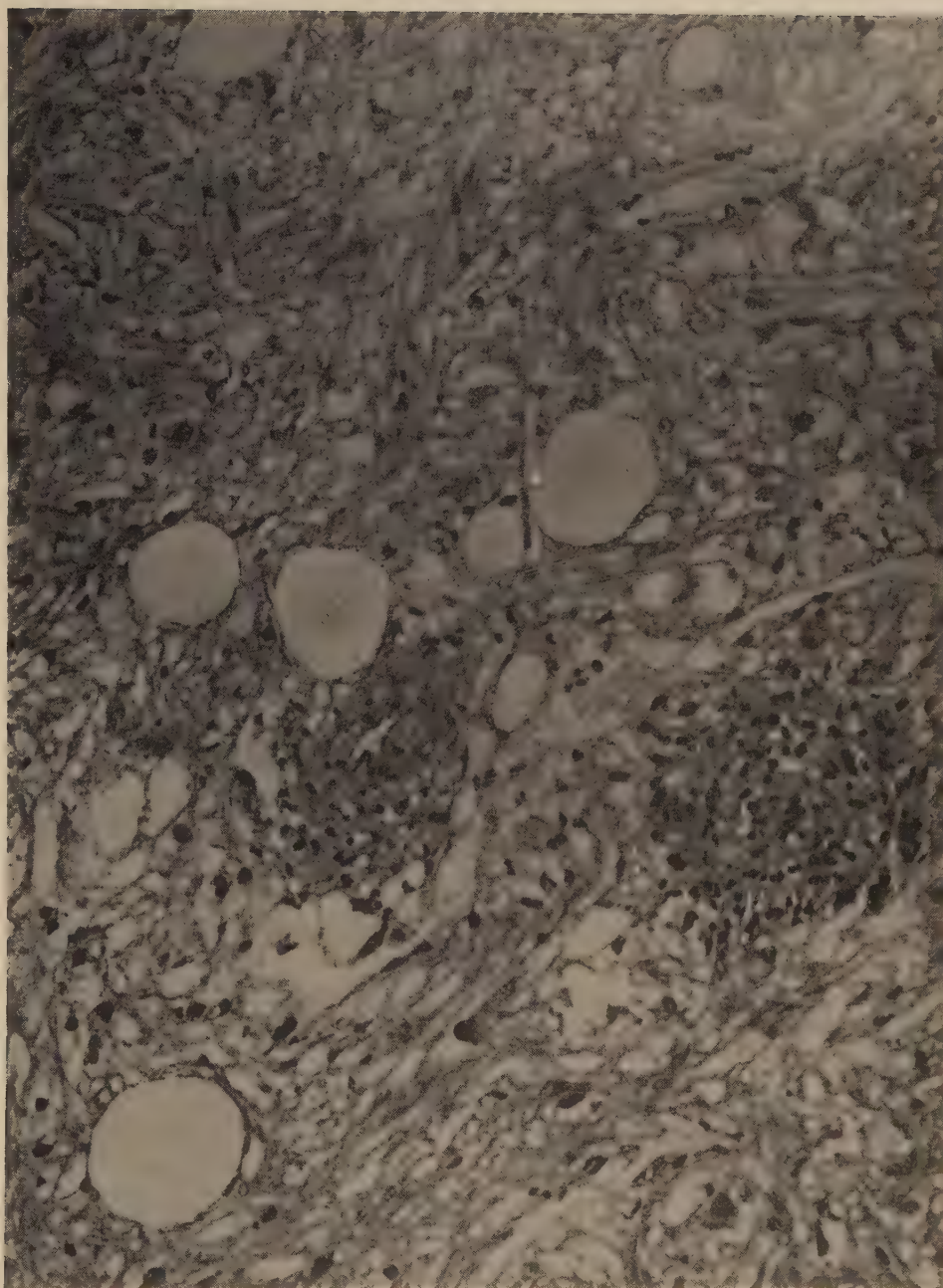


Fig. 6
Zone de structure complexe, adipeuse, myoïde et vasculaire.

Les foyers nodulaires intra-corticaux sont constitués le plus souvent d'éléments adipeux en fins treillages, mêlés à des éléments fusiformes à cytoplasme acidophile; mais, au niveau de l'élément sous-cortical le plus volumineux, à sa périphérie, on retrouve la même prolifération fasciculée de cellules fusiformes qu'au niveau de l'atmosphère péri-rénale. Le caractère péri-vasculaire de la prolifération cellulaire est d'ailleurs à ce niveau particulièrement accusé. Il n'existe pas de véritable plan capsulaire entre ces nodules à composante adipeuse prédominante et le parenchyme ambiant, et celui-ci ne paraît pas non plus refoulé et tassé. On a vraiment l'impression qu'il s'agit de véritables inclusions, impression qui est d'ailleurs accrue par le fait que persistent assez fréquemment, au sein des plages adipeuses, des tubes ou même des glomérules intacts.

Le parenchyme rénal est par ailleurs totalement normal, sans aucun remaniement sclérogène ni inflammatoire.

Ces lésions péri-rénales et rénales sont donc de morphologie très spéciale et originale; elles s'inscrivent certainement dans le cadre des affections dysembryoplasiques rénales et plus précisément de ces lésions décrites il y a quelques années par RIOPELLE sous le nom d'angio-myo-lipome de la corticalité rénale. Ces lésions, qui sont considérées comme des territoires mésenchymateux du blastème méta-néphrotique ayant échappé à l'induction du bourgeon urétéral, fournissent parfois une base pour le développement ultérieur d'authentiques sarcomes, d'origine donc dysgénétique. Cela semble bien être ici le cas où l'essentiel de la tumeur intéresse l'atmosphère péri-rénale : il est d'ailleurs possible d'identifier un certain nombre d'atypies cytonucléaires manifestes dans la composante tumorale extra-rénale (Fig. 3, 4, 5 et 6).

La malignité de cette tumeur, évidemment suggérée par la grande taille lésionnelle et son extension péri-rénale,

n'est cependant pas absolument évidente car, en dehors du rein, la tumeur conserve l'aspect général d'un angio-myo-lipome et présente une nette similitude, sinon une identité complète, avec les aspects observés à l'intérieur du parenchyme rénal, et l'on ne constate pas de plage franchement sarcomateuse et en particulier de type sarcome fibroblastique, comme c'est habituellement le cas lors des évolutions malignes de ces dysembryoplasies spéciales.

En définitive, je ne crois pas que l'on puisse conclure formellement, en se fondant sur l'histologie, en ce qui concerne la malignité ou la bénignité de cette lésion. Il faut d'ailleurs rappeler que dans ce cadre, certaines plages peuvent être en évolution sarcomateuse, alors que d'autres conservent l'aspect rassurant d'un angio-myo-lipome banal.

En pratique cependant, cette lésion doit être considérée comme très suspecte de malignité, surtout du fait de ses caractères macroscopiques et de cette considérable extension dans le péri-rein, tout à fait inhabituelle au cours des angio-myo-lipomes quiescents ".

Nous avons alors repris l'étude de l'observation en essayant d'intégrer cette localisation rénale si particulière dans un cadre plus général, et tout spécialement dans celui des phacomatoses.

Parmi celles-ci, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE a le privilège de pouvoir réaliser de tels aspects anatomopathologiques.

L'enquête clinique et para-clinique a permis de retrouver chez Mademoiselle B... :

a) des éléments cutanés tout à fait typiques, sous forme d'adénomes sébacés de PRINGLE, au niveau de la face,

localisés aux sillons naso-géniens. Il n'y a pas par contre de tumeurs de KOENEN (Fig. 1).

b) sur le plan neuro-psychique, il n'existe aucun antécédent comitial. L'électroencéphalogramme ne montre que quelques bouffées de type irritatif sous hyperpnée.

Il est indéniable que les capacités intellectuelles sont très satisfaisantes, puisque Mademoiselle B... a brillamment poursuivi ses études en vue du diplôme d'Etat d'infirmière. Aucun indice ne permet, bien au contraire, d'évoquer la débilité.

c) enfin les pneumothorax récidivants qui ont émaillé depuis 7 ans la vie de notre malade peuvent à présent, dans le cadre de cette phacomatose, trouver une étiologie plausible.

Malgré un examen complet et systématique, nous n'avons pas retrouvé de malformation associée. L'auscultation cardiaque est normale, ainsi que l'électrocardiogramme. Les clichés digestifs ne montrent pas d'anomalie pariétale.

Par contre, il faut revenir sur les images radiologiques pleuro-pulmonaires actuelles qui appellent quelques commentaires.

LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE du 18 AVRIL 1966 montre (Fig. 2) :

1) - A droite : une opacité non homogène occupant les deux tiers supérieurs du poumon droit, à maximum périciliaire, se dégradant vers le sommet. Cette opacité est constituée par une réticulation assez épaisse, réalisant volontiers un aspect aréolaire, cerclant de petites images claires, arrondies ou polycycliques, de 5 à 6 mm de diamètre.

2) - A gauche : l'aspect réticulaire, beaucoup moins marqué, est cependant retrouvé dans la région axillaire et à la base.

On note en outre à droite comme à gauche, les séquelles des pneumothorax antérieurs, sous forme d'une scissurite et de la persistance d'un discret épanchement gazeux au niveau du sinus costo-diaphragmatique droit.

Les images parenchymateuses constatées sont tout à fait identifiables aux aspects habituellement décrits depuis une vingtaine d'années sous le nom de "poumon en mailles de filet" ou "en rayon de miel". On peut d'ailleurs remarquer que ces aspects existaient déjà sur les clichés pulmonaires précédents, sans avoir cependant retenu l'attention. Il était en fait impossible, en l'absence d'éléments cliniques patents d'orientation, d'évoquer le diagnostic de sclérose de BOURNEVILLE, d'autant que les documents radiographiques réalisés comportaient toujours un épanchement gazeux important, rendant plus aléatoire l'interprétation des images parenchymateuses.

D E U X I È M E P A R T I E

CHAPITRE PREMIER

SÉMÉIOLOGIE DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

I - HISTORIQUE

La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, ou épiloïa, représente la plus fréquente des phacomatoses après la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN. C'est d'ailleurs cet auteur qui, le premier, en 1862, en fait mention. A partir de 1882, BOURNEVILLE attache son nom à cette affection qu'il décrit avec minutie comme une idiotie avec épilepsie en rapport avec une sclérose des circonvolutions cérébrales. Il insiste en particulier sur le polymorphisme clinique et étudie tout spécialement les lésions anatomo-pathologiques (15).

Le tableau de cette phacomatose s'enrichit successivement grâce aux travaux de SHERLOCK (1911) qui la dénomme "épiloïa", de HARTDEGEN qui s'attache aux lésions histologiques du système nerveux central. La valeur séméiologique des lésions cutanées est affirmée par PRINGLE (1890) et VOGT (1908).

La définition la plus satisfaisante de cette entité semble celle donnée en 1951 par BORBERG.

"Nous entendons par sclérose tubéreuse une affection caractérisée par le développement congénital de malformations

à tendance blastomateuse au niveau de divers organes ou systèmes d'organes, principalement dans les dérivés de l'ectoderme (cerveau, peau, rétine), mais aussi dans des organes d'origine mésodermique (notamment reins et coeur)".

La sclérose tubéreuse est une affection relativement rare puisque le nombre des cas connus n'excède pas 500. Elle ne semble avoir aucune prédominance de sexe.

II -

SEMÉIOLOGIE CLASSIQUE

Les premiers symptômes évocateurs de la maladie apparaissent précocément, en règle avant 25 ans. Excluant pour l'instant les localisations viscérales qui feront plus loin l'objet d'une étude plus approfondie, nous nous limiterons dans ce chapitre à la séméiologie essentielle.

1) - Les signes neuro-psychiques sont les plus constants et constituent souvent les premières manifestations évocatrices. Ils associent crises convulsives et troubles mentaux.

- La comitialité est volontiers révélatrice, d'autant qu'elle existe dans 80 % des cas. Elle est d'expression clinique variable : grand mal, petit mal, équivalents, plus rarement crises Bravais-Jacksonniennes.

- Les troubles mentaux (75 % des cas) sont résumés par une déficience intellectuelle qui peut aller de la débilité légère à la grande idiotie, avec une plus grande fréquence pour cette dernière. Quelle que soit l'importance du déficit, le quotient intellectuel est toujours notablement abaissé.

2) - Les signes cutanés ne le cèdent guère en fréquence, puisqu'ils sont retrouvés dans plus de 60 % des observations. Leur apparition est cependant plus tardive.

a) Les lésions spécifiques sont représentées par les adénomes sébacés de PRINGLE : tumeurs de la taille d'une tête d'épingle, enchâssées dans le derme, de couleur jaunâtre ou brun-rouge. Ils sont disposés symétriquement à la face, dans les sillons naso-géniens, sur les joues, le menton et le front. Deux variétés en ont été décrites :

- variété blanche, de type BALZER,
- variété dure de HALLOPEAU et LEREDDE.

Sur le plan histologique, il s'agit de formations fibro-angiomateuses.

b) Les tumeurs de KOENEN (1932) se présentant comme des masses allongées, de la taille d'un grain de blé, appendues au pourtour des ongles des doigts et des orteils.

Moins spécifiques de l'affection sont les tumeurs fibromateuses de type molluscum et pendulum, la dermatolysie, les naevi pigmentés, les taches "café au lait". Leur présence oriente cependant vers le diagnostic de phacomatose.

3) - Les signes oculaires sont rares : petites formations péri-papillaires de la taille d'une lentille (phacome de VAN DER HOEVE).

4) - Les signes osseux sont très variables, constitués par des remaniements osseux ou périostés.

5) - Il faut signaler enfin la grande fréquence des malformations associées : cardiopathies congénitales, polydactylie, microcéphalie, syringomyélie.

III - INCIDENCE DES FORMES VISCÉRALES

Si les symptômes habituels de la sclérose tubéreuse permettent un diagnostic facile, il n'en est pas toujours de même des localisations viscérales de l'affection : aisément rattachées à leur étiologie si le contexte est évocateur, elles se manifestent parfois isolément, rendant la démarche diagnostique plus difficile.

Parmi ces localisations viscérales, nous aurons en vue tout particulièrement les manifestations rénales d'une part, pleuro-pulmonaires d'autre part. Ce choix est dicté, bien sûr, par notre observation qui associe ces deux types de localisations viscérales. Une tentative d'étude statistique révèle également que ces deux localisations sont parmi les plus fréquentes au cours de l'évolution de cette affection.

La meilleure étude bibliographique réalisée à cet égard reste toujours celle de SCHMITT (64) qui, en 1959, dépouille 448 observations de lésions viscérales au cours de la sclérose tubéreuse et retrouve les chiffres suivants :

- l'atteinte rénale vient en tête avec 42 %, .
- le rhabdomyome cardiaque est retrouvé dans 23,2 % des cas,
- les localisations pulmonaires prennent la troisième place (9 %),
- on trouve ensuite des localisations plus rares : hépatiques, thyroïdiennes, ovariennes, utérines, intestinales, et les cardiopathies congénitales multiples. Pour ces différentes localisations le taux de fréquence est compris entre 2 et 3 %,
- enfin les autres manifestations viscérales sont exceptionnelles (moins de 1 %).

Les recherches bibliographiques que nous avons effectuées pour notre part sur la période postérieure à 1959, et qui portent surtout sur les localisations rénales et pleuro-pulmonaires, permettent d'ajouter aux conclusions de SCHMITT les deux remarques suivantes :

- les manifestations rénales conservent largement la première place avec le même ordre de fréquence,
- les manifestations pleuro-pulmonaires, de connaissance beaucoup plus récente, voient leur fréquence augmenter régulièrement mais conservent le troisième rang.

Il convient toutefois d'insister sur le caractère forcément inexact de ces évaluations. Les séries présentées sont en effet très peu homogènes en raison :

- du grand nombre de cas isolés,
- de l'orientation différente des publications selon la personnalité et les tendances des auteurs,
- surtout des résultats discordants entre les statistiques cliniques et anatomiques. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion de notre observation, mais il faut noter déjà combien l'optique peut être différente selon que les manifestations viscérales ont été découvertes à l'autopsie ou du vivant des malades.

Le travail de GOLJI (29) représente à cet égard un exemple particulièrement démonstratif. Il étudie d'une façon minutieuse 47 malades atteints de sclérose tubéreuse en milieu psychiatrique. Cette série comporte 38 observations cliniques et 9 autopsies. Parmi les 38 malades du premier groupe, seuls 4 d'entre eux peuvent être suspectés, au terme d'une enquête extrêmement serrée, de présenter une localisation rénale. Au contraire, 8 des 9 sujets autopsiés sont

porteurs de néoformations rénales, qui ne s'étaient nullement manifestées de leur vivant.

Cet exemple récent doit nous convaincre de la difficulté de disposer de statistiques exactes en ce domaine. Il reste néanmoins probable que l'ordre de fréquence des diverses localisations viscérales peut être admis sans arrière-pensée.

CHAPITRE DEUXIÈME

LES MANIFESTATIONS RÉNALES
DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

La notion de fréquence des manifestations rénales au cours de la sclérose tubéreuse s'est imposée progressivement mais, dès les premières études cliniques et anatomiques, ce fait avait retenu l'attention des divers auteurs.

BOURNEVILLE avait déjà noté, au cours de plusieurs autopsies, la fréquence des lésions rénales, sous forme de tumeurs à la fois solides et kystiques, bilatérales. Ces faits sont retrouvés par SAILER en 1898 puis par PELAGATTI qui, en 1904, insiste le premier sur les rapports entre lésions viscérales et cérébrales, et entrevoit leur pathogénie. KIRPICZNIK apporte une observation intéressante de sarcome rénal avec métastases généralisées.

A côté de ces publications isolées, on relève dès cette époque des revues générales dont celle, remarquable, publiée en 1911 par BABONNEIX (5) qui y adjoint en 1928 une esquisse pathogénique (6).

Les observations se multiplient, retrouvant le plus souvent des tumeurs kystiques bilatérales, parfois une anomalie du rein ou des uretères sous forme d'agénésie. Les localisations rénales ne sont pas isolées, mais associées fréquemment à d'autres manifestations, en particulier cardiaques.

Des séries anatomiques assez importantes publiées en 1923 par STEINBISS et en 1924 par LIND retrouvent des localisations rénales dans 85 % des cas.

KUFS (1927) met en évidence une tumeur rénale d'un type particulier qu'il nomme "angio-cavernolipoléiomyosarcome" et VAN BOGAERT (12) découvre à l'autopsie un hypernéphrome.

MOOLTEN (45) diagnostique du vivant de sa malade une tumeur rénale révélée par une hématurie.

Une statistique publiée par VAAS en 1940 et analysant tous les cas de sclérose tubéreuse connus de la littérature retrouve encore une incidence importante des localisations rénales (55 %), chiffre porté à 80 % par FISH et Mc LAUGHLIN (22). Ces auteurs rapportent l'observation d'une tumeur rénale découverte chez une jeune femme devant un syndrome abdominal subaigu : il s'agissait d'un liposarcome.

L'Ecole lyonnaise apporte une importante contribution à l'étude des formes viscérales de sclérose tubéreuse à partir de 1944, en particulier grâce à la thèse de COUTURE (1944).

Nous disposons d'une nouvelle estimation avec la thèse de THONY (73) qui partage l'opinion générale en ce qui concerne la fréquence notable de l'atteinte rénale : 141 fois sur 500 cas, bien que cette étude soit limitée à la pédiatrie.

Les signes d'appel urinaires permettent parfois d'évoquer le diagnostic, comme ce fut le cas dans l'observation de BECK et HAMMOND (8).

Les travaux de l'Ecole Neurologique de NANCY ont apporté une importante contribution à l'étude des formes viscérales de la sclérose tubéreuse. SCHMITT dans sa thèse relate quatre observations personnelles dont 3 comportent une atteinte rénale.

Depuis cette revue générale, nombreuses sont les

publications rapportant des observations de sclérose tubéreuse avec manifestations rénales. Il faut signaler en particulier les études d'ensemble réalisées aux U.S.A. par INGLIS (32), REED et NICKEL (52). Ces derniers ont regroupé une importante série de 120 malades chez lesquels ils ont recherché, soit de leur vivant, soit à l'autopsie, toutes les localisations viscérales habituelles ou non.

En France, ABOULKER et ROUJEAU (1) reprennent la question sous l'angle anatomo-pathologique. MIROUZE et Coll. s'attachent surtout aux circonstances cliniques de découverte et rattachent ainsi à leur étiologie plusieurs cas de néphropathie apparemment cryptogénétiques (44). WILLIS enfin, tout récemment, élargissant le débat, replace ces manifestations rénales dans le cadre plus vaste des "hamartomes" (77).

* * *

A la lumière des faits que nous venons d'exposer dans cette revue de la littérature, nous voudrions, dans un esprit de synthèse, reprendre le problème des manifestations rénales de la sclérose tubéreuse. Ce chapitre aura en vue successivement les aspects cliniques et les aspects anatomiques. Une remarque préliminaire s'impose cependant : l'imprécision de certaines observations ne nous a permis, ni sur le plan clinique, ni sur le plan anatomique, d'effectuer un travail statistique. Nous avons rencontré dans cet essai les difficultés déjà signalées par SCHMITT et nous ne pouvons que dégager un ordre de grandeur, une impression d'ensemble, quant à la fréquence respective des divers aspects rencontrés.

I - ETUDE CLINIQUE

C'est dans ce domaine d'ailleurs que les renseignements recueillis sont le plus décevants. Il faut attendre en effet l'observation de MOOLTEN, en 1942, pour retrouver le premier cas de localisation rénale diagnostiqué "in vivo". Les publications précédentes ne font état le plus souvent que de constatations d'autopsie systématique de sclérose tubéreuse et restent d'une grande discrétion sur les manifestations cliniques.

Les travaux récents témoignent par contre d'un plus grand souci de diagnostic précoce.

Les circonstances du diagnostic clinique peuvent être rangées en 3 groupes :

- signes fonctionnels urinaires
- atteinte des fonctions rénales
- évolution tumorale

a) Les signes fonctionnels urinaires sont signalés par tous les auteurs. Leur constatation peut sembler bien banale et n'a évidemment aucune valeur spécifique. Le plus souvent il s'agit d'une dysurie, d'une pollakiurie, qui attirent l'attention et justifient des explorations radiologiques (urographie et pyélographie).

Aussi peu évocatrice, mais moins souvent notée, la pyurie à germes banaux est en général favorisée par l'existence d'une anomalie morphologique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire.

Certains auteurs ont insisté sur la fréquence des hématuries. Parfois accidents isolés, elles ont dans d'autres observations un caractère franchement récidivant. Associées à d'autres signes urinaires, elles conduisent souvent à la

recherche d'une tuberculose uro-génitale.

b) L'existence d'une atteinte fonctionnelle rénale a pu dans certains cas ouvrir la scène clinique. La simple protéinurie est de constatation courante, isolée ou associée à une hématurie microscopique retrouvée au test d'Addis.

L'insuffisance rénale est en général fruste, simplement affirmée par l'abaissement des clearances et du taux d'élimination de la P.S.P. Dans certaines observations cependant l'insuffisance rénale est patente, avec hyperazotémie à 0,75 g/l, voire plus de 1 g/l.

L'évolution vers l'aggravation de la néphropathie peut constituer l'issue terminale en l'absence d'accidents mécaniques.

RIMBAUD, TRUC et MIROUZE (53) rapportent ainsi l'observation d'une néphropathie mortelle rattachée à son étiologie grâce à la constatation de tumeurs de KOENEN, à l'exclusion de tout autre stigmate de sclérose tubéreuse.

c) L'évolution tumorale représente une éventualité fréquente sur laquelle nous reviendrons longuement au moment de l'étude anatomique. Elle doit cependant être individualisée dès l'étude clinique en raison des symptômes qui la révèlent.

Les formations tumorales, habituellement multiples mais de faible volume, n'ont pas en elles-mêmes d'expression clinique. C'est en général le développement à leurs dépens d'un hématome péri-rénal qui représente la première manifestation tangible.

Les douleurs du flanc sont habituelles. Elles sont d'intensité variable, souvent modérée, à type de pesanteur, sans irradiations.

Selon le côté intéressé, elles peuvent simuler tous les syndromes abdominaux : cholécystite, coliques néphrétiques...; d'ailleurs la palpation retrouve à ce niveau un empatement, une défense relative.

Quels que soient les aspects cliniques réalisés, ce sont les investigations radiologiques qui précisent la nature des anomalies. Il faut toutefois reconnaître que les renseignements fournis sont souvent partiels. L'urographie doit être parfois complétée par une pyélographie ascendante.

L'examen radiologique permet de distinguer les anomalies et les formations tumorales. Il met en évidence une agénésie rénale, un rein en "fer à cheval", polykystique, une duplicité urétérale, malformations fréquemment rencontrées. Les tumeurs ont une expression radiologique plus modeste : amputation ou étirement d'un calice, abaissement du rein comprimé par un hématome péri-rénal.

Il apparaît donc que la clinique aidée des seuls examens radiologiques ne saurait préciser suffisamment la nature des localisations rénales de la sclérose tubéreuse. Seuls l'abord chirurgical et l'examen anatomique permettent le classement de la tumeur dans le groupe complexe des dysembryoplasies rénales.

II -

ETUDE ANATOMIQUE DES MANIFESTATIONS RÉNALES

Il convient de noter d'emblée au début de cette étude que les malformations, si habituelles dans le contexte de la sclérose tubéreuse, sont fréquentes au niveau des reins et de l'appareil urinaire : agénésie rénale, duplicité réno-urétérale, rein en "fer à cheval", sont retrouvées, nous l'avons dit, dès l'étape radiologique.

LES CARACTÈRES MACROSCOPIQUES des lésions rénales proprement dites ne prêtent pas non plus à discussion. La fréquence de ces localisations a permis depuis longtemps d'en préciser les aspects. Il s'agit habituellement d'un amalgame de kystes et de tumeurs.

. Les formations kystiques, transparentes, d'aspect séreux, de faibles dimensions, sont disséminées à la surface et à l'intérieur du parenchyme.

. Les formations tumorales sont en règle multiples. Leur faible taille varie de celle d'une tête d'épingle à celle d'un oeuf de pigeon. De consistance ferme, de teinte blanc jaunâtre, elles adhèrent à la capsule ou sont enclavées dans le cortex rénal. Certaines ne sont visibles qu'en coupe.

Elles prennent place dans le cadre des tumeurs rénales dysembryoplasiques dont la sclérose tubéreuse ne constitue qu'un des supports étiologiques. Ce sont les limites et les incertitudes de ce cadre qu'il paraît indispensable de préciser avant de décrire les aspects histologiques rencontrés et de déterminer la place de la sclérose tubéreuse au sein de ce groupe des tumeurs dysembryoplasiques rénales.

LE CADRE DES TUMEURS DYSEMBRYOPLASIQUES DU REIN

Une remarquable mise au point récente de ROUJEAU et GALIAN (56) peut servir de base à leur étude.

Elles apparaissent tantôt pendant la vie embryonnaire ou foetale, à partir d'un organe immature, tantôt au contraire plus tard, à l'âge adulte. On admet alors leur développement aux dépens de cellules embryonnaires ayant conservé leur potentiel évolutif.

La fréquence de ces tumeurs dysembryoplasiques est diversement appréciée. Dans la statistique de FRUHLING elles représentent 20 % des tumeurs du rein. Si l'on en retranche les néphroblastomes ou tumeurs de WILMS qui entrent pour 14 % dans ce nombre, on constate que les autres tumeurs dysembryoplasiques occupent une place non négligeable (6 %) dans les tumeurs du rein.

Une remarque préliminaire s'impose : toutes les tumeurs dysembryoplasiques rénales connues se développent aux dépens du métanéphros, ébauche rénale définitive. Il n'existe pas de tumeurs développées à partir du pronéphros. Quant aux mésonephromes, si leur existence est réelle, leur situation rénale est vraiment exceptionnelle.

Nous écartons donc du cadre de cette étude :

- les néphroblastomes ou tumeurs de WILMS,
- les sarcomes du rein adulte,

deux types de tumeurs dysembryoplasiques dont les caractères sont bien particuliers et qui ne s'observent jamais dans la sclérose tubéreuse.

C'est essentiellement à l'étude de deux groupes bien délimités que nous nous attacherons :

- les hypernéphromes vrais
- les angiomyolipomes

avant d'établir, dans un troisième temps, la place de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE au sein de ce cadre nosologique.

1°) LES HYPERNÉPHROMES VRAIS

En 1883 GRAWITZ décrivit certaines tumeurs du pôle

supérieur du rein, sous-capsulaires, qu'il estimait être d'origine surrénalienne, pour lesquelles on proposa le terme d'hypernéphrome. La théorie histo-génétique de GRAWITZ fut ensuite réfutée et l'origine tubulaire de ces tumeurs reconnue.

C'est par analogie que SCHILLER, décrivant plus récemment (1942) une forme tumorale particulière, d'aspect endocrinoïde, lui donne le nom d'"hypernéphrome vrai". C'est à ces tumeurs que RIOPELLE a consacré un nombre important de ses travaux (54).

Le terme d'"hypernéphrome" appelle avant toute chose quelques remarques. Dès la description de GRAWITZ cette dénomination fut employée pour désigner ces tumeurs développées au pôle supérieur du rein. Le vocable est des plus critiquables, dans la mesure où il n'apporte qu'une notion topographique sans expliciter la nature de la tumeur. Malgré ces réserves, le terme a été repris par SCHILLER et RIOPELLE pour désigner un autre type tumoral. Bien qu'assorti du qualificatif "vrai", il ne fait qu'entretenir une regrettable confusion. Nous serons cependant contraints de l'utiliser dans la suite de cette étude pour garder la terminologie habituelle.

* Les caractères anatomiques de ces formations sont particuliers. De taille notable, elles se développent vers la concavité du rein.

L'aspect histologique a été qualifié d'endocrinoïde, en raison de la disposition trabéculaire de ce tissu par ailleurs richement vascularisé. Les cellules, polygonales, de taille variable, contiennent un cytoplasme abondant et souvent éosinophile.

Les colorations spécifiques témoignent de leur richesse en glycogène. Il existe, par endroits, des aspects

glanduliformes qui achèvent d'imprimer à la tumeur son caractère particulier.

* La réalité anatomique de ces tumeurs a été discutée, mais finalement reconnue avec RIOPELLE qui admet la différenciation possible mais non constante des travées épithéliales en tubes glandulaires. Il est incontestable en particulier que ces tumeurs doivent être séparées des épithéliomas à cellules claires ou tumeurs de GRAWITZ.

* L'histogénèse a elle-même donné lieu à de multiples controverses et il est indispensable de reprendre l'évolution des idées avec les arguments invoqués à l'appui de chaque conception.

a) Les tenants de l'origine surrénalienne, avec EWING, insistaient sur l'aspect trabéculaire, endocrinoïde. Cependant RIOPELLE fait remarquer à juste titre qu'on ne rencontre jamais de formations glandulaires au sein des cortico-surrénalomes, et cet argument lui permet de considérer cette origine comme peu vraisemblable. Les données de l'embryologie plaident aussi contre cette hypothèse puisque les ébauches rénales et surrénaliennes n'ont aucun rapport de contiguité.

b) Par contre l'origine rénale des "hypernéphromes vrais" peut être admise plus volontiers. Pour certains auteurs cependant, leur nature dysembryoplasique n'est pas évidente : ils pensent que la formation tumorale s'est développée aux dépens du tissu rénal adulte.

Son origine à partir des tubes de BELLINI a pu être soutenue en raison :

- de la topographie (concavité, près des cavités)
- de la présence des dispositifs glandulaires
- de l'association éventuelle d'un aspect épidermoïde.

Le développement à partir des tubes sécréteurs a été aussi envisagé. RIOPELLE rejette ces deux hypothèses car les arguments invoqués ne lui paraissent pas convaincants et la ressemblance avec les épithéliomas dits "de transition" trop superficielle.

c) La conception histogénétique actuellement admise fait intervenir à l'origine des "hypernéphromes vrais" des éléments immatures, vestiges du blastème rénal. RIOPELLE s'appuie sur ses nombreuses observations anatomiques et sur la fréquence non négligeable avec laquelle il a rencontré l'association d'un "hypernéphrome vrai" à un angiomyolipome, à un sarcome, voire aux deux simultanément. Sur 13 observations personnelles, il retrouve 3 fois cette association, ainsi que dans 4 observations sur 12 colligées dans la littérature. La fréquence (un tiers des cas) avec laquelle existe cette association de deux tumeurs rares n'est certainement pas du domaine de la coïncidence.

La présence de travées épithéliales au sein de certains angiomyolipomes constitue un argument supplémentaire en faveur de l'origine commune des deux tumeurs.

Enfin, les travaux expérimentaux de RIOPELLE et JASMIN (55) ont permis de reproduire chez le rat, par la diméthylnitrosamine, des tumeurs rénales qui peuvent être de type épithélial ou sarcomateux.

Le faisceau d'arguments apporté par RIOPELLE et repris de manière très convaincante dans le travail de ROUJEAU et GALIAN impose donc la notion d'une origine rénale de l'"hypernéphrome vrai", développé aux dépens de vestiges immatures du blastème rénal qui ont échappé à l'induction du bourgeon urétéral et sont restés longtemps indifférenciés.

2°) LES ANGIOMYOLIPOMES

Ces formations tumorales représentent un autre exemple probant de tumeur rénale dysembryoplasique. Elles sont constituées d'une association de tissu adipeux, de vaisseaux et de fibres musculaires lisses, en proportion variable.

De description déjà ancienne, ces tumeurs ont reçu des noms différents. L'un d'eux a fait fortune pendant longtemps et continue aujourd'hui à faire autorité pour de nombreux auteurs, celui d'hamartome.

Sa première définition, à visée histologique (vestiges de tissu mésodermique à différenciation variée), est aujourd'hui supplantée par celle d'ALBRECHT (pseudo-tumeur faite d'un mélange anormal de tissus normalement présents dans l'organe en cause). La dénomination d'hamartome est employée fréquemment par les auteurs anglo-saxons. RIOPELLE et les auteurs de langue française lui préfèrent le terme d'angio-myolipome qui, sans préjuger de l'histogénèse, a le mérite certain d'explicitier la nature de la tumeur.

- L'étude anatomique de ces formations tumorales les montre comme des tumeurs de petite taille. Il s'agit là d'un caractère important que nous rapprocherons, dans un chapitre ultérieur, de notre observation. Les statistiques diverses font en effet apparaître que 60 % ont un diamètre inférieur à 1 millimètre, et 4 % seulement un diamètre supérieur à 5 millimètres. Les tumeurs volumineuses semblent exceptionnelles.

a) A la coupe, la consistance est molle, la couleur jaune ou blanc grisâtre. L'existence d'un hématome intra et péri-tumoral est une éventualité relativement fréquente, comme nous l'avons déjà signalé au chapitre clinique.

b) Les aspects histologiques doivent être étudiés sur un plan analytique, puisqu'ils réalisent la juxtaposition de plusieurs tissus normaux.

- Le tissu adipeux est formé d'adipocytes ordinaires, avec des vésicules optiquement vides, arrondies. Certains éléments polygonaux, à cytoplasme granuleux ont été interprétés comme des adipoblastes.

- Les fibres musculaires sont toujours représentées, tantôt d'aspect normal, groupées en faisceaux, tantôt moins différenciées et disposées à la périphérie des vaisseaux.

- Ceux-ci sont caractérisés par la richesse de leur paroi en fibres musculaires lisses.

On retrouve au sein du tissu tumoral des tubes épithéliaux d'origine rénale, préexistants à la formation de la tumeur, et des tubes moins différenciés, manifestement néoformés.

Au total, l'image histologique associe à des degrés divers les trois tissus en présence. Il y a toujours une nette prédominance du tissu adipeux sur les autres constituants.

Cependant on peut observer :

- des myomes avec grande prépondérance du tissu musculaire,
- des angiomyomes.

* * *

- C'est l'histogénèse des angiomyolipomes qui pose les problèmes les plus délicats.

. Certains, remettant en cause la nature de pseudo-tumeur, "hamartiale", des angiomyolipomes, ont voulu y voir un aspect cicatriciel, séquelle d'un processus inflammatoire. Ainsi VIRCHOW a pensé que certaines tumeurs conjonctives représentaient le stade terminal d'une néphrite interstitielle. Si cette hypothèse peut se justifier pour certains fibromes, on ne peut en faire bénéficier les angiomyolipomes dont la structure est plus complexe.

. L'existence des tubes épithéliaux à l'intérieur de ces processus tumoraux ne peut être remise en question, qu'on se limite aux tubes rénaux ou qu'on y inclue les tubes néoformés décrits par RIOPELLE.

. Les cellules fusiformes sont elles-mêmes l'objet de discussion : certaines sont indiscutablement des myocytes; d'autres n'en possèdent pas la striation caractéristique : leurs caractères les rapprochent des cellules fréquemment retrouvées dans les lésions viscérales des phacomatoses; aussi plusieurs auteurs, dont INGLIS (32), ont évoqué leur nature neuro-fibromateuse. Cette parenté avec les formations schwanniennes est rejetée par la plupart des anatomo-pathologistes avec deux arguments essentiels :

- les détails structuraux de ces cellules les rapprochent beaucoup plus des myocytes que des cellules schwanniennes,
- il n'y a pas de formations nerveuses dans les angiomyolipomes.

Ainsi la nature histologique des angiomyolipomes paraît-elle aujourd'hui définitivement tranchée.

Le débat reste ouvert par contre concernant leur histogénèse : sans doute leur origine congénitale semble-t-elle

admise; la découverte tardive (après 20 ans) du processus tumoral, le fait qu'il se développe aux dépens des constituants normaux du rein (capsule, cavités, vaisseaux) ne constituent pas des faits solides pour retenir une origine acquise contre laquelle plaident :

- d'une part des arguments histologiques : aspects myomateux isolés de la capsule et des vaisseaux,

- d'autre part, des arguments d'ordre général particulièrement convaincants : la grande fréquence de ces pseudotumeurs dans l'évolution des phacomatoses qui sont des affections héréditaires.

Mais, l'origine congénitale des angiomyolipomes admise, on discute de savoir si cette tumeur se développe aux dépens d'inclusions embryonnaires, ou si au contraire elle se comporte comme un hamartome, c'est-à-dire une tumeur née des constituants normaux de l'organe.

La conception de l'hamartome peut être battue en brèche. Si l'on s'en tient en effet à la définition d'ALBRECHT déjà citée, l'hamartome est un mélange anormal de tissus normalement présents dans l'organe. Or ce terme a été employé depuis par plusieurs auteurs dans une acception beaucoup moins orthodoxe, allant jusqu'à désigner plus généralement toutes les tumeurs bénignes d'origine embryonnaire.

Il est difficile, en s'en tenant à la définition stricte, d'inclure les angiomyolipomes dans le cadre des hamartomes. Certains auteurs cependant, avec PEROU et GRAY (50) ont réussi à le faire en posant en hypothèse que les tissus normalement présents dans le rein contiennent des cellules embryonnaires d'où peuvent naître et se différencier les éléments de l'angiomyolipome : tissu adipeux, vaisseaux, fibres musculaires.

La théorie des inclusions embryonnaires peut pallier les insuffisances de celle des hamartomes. Parmi les explications suggérées dans cette optique, la plus plausible évoque un "débauchage" de certains éléments du blastème rénal avant leur organisation définitive. Cette opinion a comme principal intérêt de permettre un parallèle entre les angiomyolipomes et les tumeurs de WILMS.

3°) PLACE DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DANS LE CADRE DES TUMEURS DYSEMBRYOPLASIQUES DU REIN

Les caractères d'ensemble des phacomatoses comme leur pathogénie laissent prévoir la place importante qu'occupent ces affections dans le cadre des tumeurs dysembryoplasiques. Cette constatation se vérifie particulièrement pour la sclérose tubéreuse.

L'imprécision habituelle des termes employés selon les auteurs de langue française ou anglo-saxons ne nous a pas permis d'établir une statistique précise de la fréquence respective des deux types tumoraux dans la sclérose tubéreuse.

SCHMITT, dans sa thèse, malgré l'important travail bibliographique réalisé, ne donne pas de précisions sur cet ordre de fréquence. Nous avons, pour notre part, retrouvé 17 observations postérieures à ce travail, suffisamment complètes pour être interprétables. La tumeur responsable était un angiomyolipome dans 12 cas, et 5 fois seulement un "hypernéphrome vrai". Le caractère fréquemment bilatéral des angiomyolipomes de la sclérose tubéreuse (50 % des cas) est signalé par certains auteurs. L'association des deux tumeurs a été notée par RIOPELLE.

Il reste à remarquer que les phacomatoses ne constituent pas le seul support étiologique de ces tumeurs dysembryoplasiques, qui peuvent s'observer isolément, à l'exclusion de toute autre manifestation viscérale.

CHAPITRE TROISIÈME

LES MANIFESTATIONS PLEURO - PULMONAIRES
DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Au contraire des localisations rénales, qui firent très tôt partie du tableau viscéral habituel de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE, les manifestations pleuro-pulmonaires échappèrent pendant longtemps à l'observation des cliniciens comme à la sagacité des anatomo-pathologistes.

C'est BOHM qui le premier, en 1913, signale sans s'y attarder la présence de cavités kystiques pulmonaires à l'autopsie d'une malade décédée de sclérose tubéreuse. Quelques observations isolées rapportèrent encore la présence d'anomalies pulmonaires au cours de l'évolution de la maladie.

En fait, c'est seulement en 1939 que les travaux de BERG et VEJLENS (10) attirent l'attention sur l'importance et l'intérêt des manifestations pulmonaires de la sclérose tubéreuse. Il s'agit de 2 observations tout à fait évocatrices : deux jeunes femmes de la même famille présentent une histoire clinique de pneumothorax à bascule. L'aspect radiologique est celui d'un poumon en "mailles de filet", puis en "rayon de miel". A l'autopsie : aspect polykystique généralisé aux deux poumons. Les parois kystiques sont constituées de tissu conjonctif avec cellules musculaires. Ces deux malades présentent également des localisations rénales.

A la suite de la publication de BERG et VEJLENS qui peut être considérée comme inaugurale, les observations de sclérose tubéreuse à localisation pulmonaire se multiplient. ACKERMANN (2) rapporte une observation identique ayant pu faire admettre le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Les images radiologiques sont un peu différentes dans l'observation des auteurs lyonnais PALIARD et Coll. (48) qui discutent l'éventualité de formes pulmonaires pures de la maladie. Cette hypothèse est reprise par la suite, en 1947, dans la thèse de LYONNET (41).

A l'occasion de 4 cas de sclérose tubéreuse avec localisations pulmonaires, DAWSON (17) fait en 1954 une revue de la littérature, remarque une prédominance pour le sexe féminin et la fréquence du pneumothorax spontané. SILVERSTEIN et MITCHELL (67) publient une observation analogue.

SCHMITT retrouve, sur ses quatre observations, trois fois des anomalies pulmonaires, dont une forme majeure avec kyste géant ayant nécessité une pleuro-pneumonectomie.

Une excellente étude d'ensemble des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse est effectuée en 1961 par ROUJEAU et MOREL (57) qui, à propos d'une observation, rappellent les principaux aspects cliniques et insistent particulièrement sur les problèmes nosologiques posés par les lésions histologiques. Quelques observations récentes attirent encore l'attention sur la réalité des formes pulmonaires, qui, malgré leur rareté, doivent être bien connues (4, 46, 63, 78).

I -

ETUDE CLINIQUE

C'est la notion de rareté qui domine en effet toute l'étude des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse. SCHMITT avait retrouvé 40 atteintes pulmonaires sur 448 formes viscérales. Dans leur étude, ROUJEAU et MOREL, reprenant ces observations, ne retiennent que 24 observations utilisables sur le plan anatomo-clinique.

1°) Le signe d'appel le plus fréquent (10 cas sur 24) semble être l'installation progressive d'une dyspnée, le plus souvent polypnée relative sans caractère clinique bien particulier, parfois dyspnée de type asthmatiforme. Cette dyspnée peut devenir rapidement invalidante, conduisant le malade à l'insuffisance respiratoire chronique grave.

2°) Rarement (3 fois) la manifestation inaugurale est une hémoptysie, rapidement rapportée à sa cause si elle survient dans un contexte évocateur, ce qui n'est pas toujours le cas.

3°) Enfin la survenue d'un pneumothorax mérite d'être signalée et nous y insisterons. ROUJEAU et MOREL retrouvent ce mode de début dans 7 observations et nous l'avons nous-même noté dans une publication récente de ODY et BERGER (46).

Les caractères de ces pneumothorax sont notables :

Pneumothorax spontanés, ils sont aussi idiopathiques, et les investigations de principe mises en oeuvre pour rechercher une tuberculose sont négatives. D'ailleurs, l'absence de fièvre, le caractère normal de la vitesse de sédimentation, incitent à rejeter cette étiologie. Il est cependant difficile parfois d'éliminer formellement cette éventualité, et il n'est pas rare qu'une thérapeutique dite "de principe" soit instituée.

- Les observations successives font état surtout du caractère bilatéral et récidivant du pneumothorax. La bilatéralisation existe parfois d'emblée, fait assez rare, mais plus souvent elle ne se produit que dans un deuxième temps. Les accidents ont une tendance certaine à la répétition, réalisant un pneumothorax "à bascule" tout à fait insolite. Ce sont ces caractères cliniques si particuliers qui doivent faire réfuter, en l'absence de tout autre critère, l'hypothèse d'une tuberculose.

Sur le plan étiologique, on a noté une nette prédominance du sexe féminin dans les localisations pulmonaires. En effet, 25 des 30 observations complètes que nous avons pu rassembler concernent des femmes. Cette notion est inattendue, puisque l'affection elle-même semble également fréquente dans l'un et l'autre sexe. Les malades sont en général d'âge moyen, entre 20 et 40 ans; aucune observation ne concerne une femme d'âge inférieur à 20 ans.

Les documents radiologiques qui complètent habituellement l'observation clinique ont permis de décrire un aspect tout à fait particulier. Sur les clichés standard, comme sur les tomographies, existe un aspect réticulaire, polycyclique, prédominant au niveau des bases. Cet aspect a reçu les noms de poumon en "mailles de filet" ou en "rayons de miel", selon les auteurs et la taille des images réticulaires.

Lorsque les clichés sont pratiqués au moment des accidents, l'image du pneumothorax est manifeste : l'épanchement gazeux est d'abondance variable, souvent bilatéral.

Certaines observations font état d'une étude fonctionnelle. Ainsi dans l'observation de ROUJEAU et MOREL, les épreuves fonctionnelles montrent une considérable diminution des fonctions respiratoires, capacité vitale, V.E.M.S.,

ventilation maximale, avec désaturation oxy-hémoglobinée et discrète acidose gazeuse. Le syndrome spirométrique est de type emphysémateux (diminution du rapport V.E.M.S/C.V. et augmentation du volume résiduel). L'existence d'une hypoxémie sans hypercapnie notable fait discuter l'association à l'emphysème d'un trouble de diffusion par "bloc alvéolo-capillaire".

II -

ÉTUDE ANATOMIQUE

La description très complète des scandinaves BERG et VEJLENS (1939) sert toujours de référence à l'étude anatomique relativement récente des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse; les travaux ultérieurs en ont confirmé les données :

1°) Le poumon présente à la coupe une multitude de cavités arrondies, de la taille d'un pois, contenant de l'air ou un liquide séreux. Certaines de ces cavités sont corticales et l'on conçoit aisément leur rôle dans l'apparition d'un pneumothorax. Il s'agit en fait de cavités polykystiques et la dilatation porte à la fois sur les alvéoles et sur les bronchioles terminales, réalisant une ectasie broncho-alvéolaire (41).

2°) L'examen histologique met en évidence une texture pulmonaire assez particulière qu'il faut envisager en détail :

a) - La vascularisation est d'importance supérieure à la normale. Les capillaires sont dilatés, revêtant parfois un aspect fibro-angiomateux; ils peuvent faire saillie dans la lumière alvéolaire.

b) Les cloisons alvéolaires sont épaissies en raison de modifications importantes du tissu conjonctif de

soutien. Il existe une nette hyperplasie des fibres de réticuline de même qu'une dystrophie élastique mise en évidence par la coloration de WEIGERT. On note enfin la présence, en certains points des cloisons, de fibres musculaires lisses, allongées dans le sens de la paroi ou réunies en amas, réalisant de petits léio-myomes.

c) - Les nodules apparaissent comme des formations de petite taille constituées par des groupes d'acini collabés.

La description que nous venons de rapporter, empruntée à l'observation de ROUJEAU et MOREL, est également très proche de celles des auteurs précédents.

Plusieurs problèmes doivent être évoqués à propos des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse.

1 - Spécificité de la léiomyomatose

L'ensemble des formations musculaires lisses rencontrées à l'examen d'une biopsie pulmonaire réalise une véritable léiomyomatose. Cependant, celle-ci ne saurait être considérée comme constante. L'étude des cas rapportés apprend en effet qu'elle n'est retrouvée que dans 20 % des observations.

De nombreux faits plaident contre le caractère spécifique de la lésion. Plusieurs observations de dystrophie bulleuse ou de léiomyomatose maligne attestent que cette image histologique peut exister en dehors de la phacomatose. Une des observations les plus récentes, très évocatrice à cet égard est celle de DELARUE et Coll. (19), qui associe un emphysème à une léiomyomatose diffuse, en dehors de toute phacomatose.

Dans ces conditions, on doit discuter le point de vue des auteurs qui décrivent des formes pulmonaires pures de

sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. DE FINE LICHT (38) publie ainsi une observation de léiomyomatose pulmonaire avec aspect pseudo-kystique qu'il rattache à une phacomatose bien qu'aucun signe clinique de ce groupe ne ressorte de l'observation et sans autre preuve anatomique.

2 - Place des lésions dans le groupe des scléroses pulmonaires

Sur le plan anatomique, les manifestations pulmonaires de la sclérose tubéreuse réalisent une sclérose systématisée ou essentielle par opposition aux scléroses pulmonaires secondaires. Il convient d'ailleurs de rappeler que, sur le plan clinique, elles se rapprochent plus précisément du groupe des scléroses pulmonaires primitives. On peut, en reprenant les termes de SORS (69) classer celles-ci en 3 groupes :

- le syndrome d'HAMMAN-RICH, caractérisé par son évolution fulminante, en quelques semaines, dans un tableau riche de dyspnée, de fièvre, de défaillance cardiaque. La sclérose des cloisons alvéolaires est réalisée par un infiltrat histiocytaire et plasmocytaire.

- la fibrose chronique diffuse de SCADDING évolue sur le mode chronique, ce qui permet l'installation d'une insuffisance respiratoire chronique avec hippocratisme digital. La sclérose interstitielle réalise des opacités réticulo-nodulaires prédominant aux bases.

- la fibrose pulmonaire avec réaction plasmodiale de WALFORD et KAPLAN est caractérisée par la prédominance de la dystrophie élastique. Son évolution est plus lente.

Ces trois syndromes ont en commun, en dehors de leurs différences évolutives, une identité clinique et histologique

certaine, ainsi qu'un trouble fonctionnel commun, le bloc alvéolo-capillaire.

Il n'est pas douteux qu'il faut voir dans les localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse une entité clinique et anatomique proche du groupe des scléroses pulmonaires primitives. Seule les en sépare leur évolution, habituellement très lente. Certes elles se développent le plus souvent dans le contexte de la phacomatose, mais la connaissance de l'étiologie n'empêche pas de leur accorder une parenté certaine avec le groupe des scléroses primitives.

3 - Histogénèse des lésions pulmonaires

Sans revenir sur le problème d'ensemble de la pathogénie des phacomatoses, on doit signaler l'hypothèse de DECHAUME.

Cet auteur a remarqué l'hypermvascularisation habituelle des lésions viscérales de la sclérose tubéreuse. Il en déduit que les manifestations viscérales, et plus particulièrement pulmonaires, sont en fait secondaires aux altérations vasculaires congénitales.

L'examen histologique des biopsies pulmonaires renforce fortement cette conviction par l'importance de la vascularisation et l'épaississement fibro-musculaire des parois vasculaires.

Ainsi individualisées sur le plan clinique, évolutif et anatomique, les localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse représentent une réalité dont la connaissance s'enrichit régulièrement de nouvelles descriptions. Elles font aujourd'hui partie des manifestations classiques de cette phacomatose.

CHAPITRE QUATRIÈME

DISCUSSION D'ENSEMBLE DES LOCALISATIONS VISCÉRALES DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE

Après avoir étudié d'une manière analytique les localisations rénales et pulmonaires de la sclérose tubéreuse, il convient, avant d'aborder la discussion critique de notre observation, d'envisager ces localisations viscérales dans leur ensemble.

Nous voudrions le faire sous un double aspect :

- affirmer la valeur, la réalité des localisations rénales et pulmonaires de l'affection, et c'est aborder un problème nosologique.

- replacer ensuite ces formes viscérales dans le cadre général des phacomatoses, rechercher le lien qui les unit : c'est esquisser un problème pathogénique.

1°) Le problème nosologique

Les lésions viscérales que nous avons décrites sont aisément rapportées à leur cause si elles accompagnent un tableau évocateur de sclérose tubéreuse. Il est vraisemblable également qu'il existe des formes viscérales pures de cette phacomatose, mais le fait est discuté. Certaines observations sont évocatrices à cet égard.

BERG et ZACHRISSON (11) présentent plusieurs cas sem-

blables. Dans la même fratrie, un sujet est atteint de sclérose tubéreuse typique, alors que sa soeur indemne en apparence fait un pneumothorax spontané avec insuffisance respiratoire : à l'autopsie localisations pulmonaires et rénales. Dans une autre observation des mêmes auteurs, un homme de 30 ans meurt de pneumothorax bilatéral sans aucun symptôme cutané ni nerveux. Plusieurs publications ultérieures ont confirmé la réalité de ces faits.

Les auteurs lyonnais, PALIARD et Coll., (47), comme LYONNET dans sa thèse, ont posé le problème de la valeur de ces formes sans le trancher.

En fait, la multiplication des observations auxquelles nous apportons notre contribution, permet de penser aujourd'hui qu'il peut exister des groupements symptomatiques multiples. La valeur nosologique des formes viscérales est certaine, même si le tableau général est très fruste. Par contre, les formes viscérales isolées, absolument asymptomatiques, doivent être appréciées en fonction du contexte familial et évolutif.

2°) Le problème pathogénique

Les localisations viscérales des phacomatoses peuvent être classées en deux groupes bien distincts :

- les localisations spécifiques, qui signent habituellement la phacomatose. C'est le cas des neuro-fibromes de la maladie de RECKLINGHAUSEN, des malformations vasculaires dans les angiomatoses. Ces tumeurs spécifiques ne posent aucun problème pathogénique.

- les localisations non spécifiques sont nombreuses, très variées et d'explication plus délicate. Pour rester dans le cadre de la sclérose tubéreuse, l'"hypernéphrome vrai" ou la polykystose pulmonaire représentent le type même de ces

localisations non spécifiques. Les théories pathogéniques, que nous avons évoquées à propos de ces différents aspects n'ont pas apporté d'explication satisfaisante.

L'Ecole de Nancy (KISSEL et BEUREY (33) - Thèse de DUREUX (20) en fait une critique serrée et pense qu'il est vain de vouloir expliquer la pathogénie particulière de toutes les tumeurs non spécifiques des phacomatoses, et en particulier de la sclérose tubéreuse qui est la moins spécifique de ce groupe d'affections.

Il faut s'en tenir au problème général, considérer les phacomatoses comme des "dysplasies à tendance blastomateuse", selon la définition de VAN BOGAERT (13), ou des "géo-neuro-splanchno-dermatoses" (33).

Le déterminisme des lésions reste encore du domaine des hypothèses. On peut penser cependant, avec DUREUX, que les multiples atteintes viscérales, déroutantes par leur diversité et leur dispersion, répondent à l'action d'un agent tératogène, facteur extérieur ou gène pathologique, survenant sur des ébauches qui ont la même "phase de sensibilité tératogénique". C'est là une intéressante hypothèse de travail qui devrait donner lieu à de fructueuses recherches d'embryologie expérimentale. Celles-ci feront peut-être saisir le "comment" des localisations viscérales. Quant au "pourquoi", comme le pressent Madame LOUIS-BAR, la réponse paraît encore éloignée.

T R O I S I È M E P A R T I E

DISCUSSION ET ETUDE CRITIQUE
DE L'OBSERVATION

Dans ce chapitre, notre propos est de confronter aux données anatomo-cliniques actuellement acquises que nous venons d'exposer, les traits particuliers de notre observation. Nous envisageons successivement aspects cliniques et aspects anatomiques.

I - DISCUSSION CLINIQUE

Plusieurs points méritent d'être soulignés, d'une part sur le plan du diagnostic d'ensemble, d'autre part sur celui des manifestations rénales et pulmonaires en particulier.

1°) Discussion d'ensemble

a) Il faut remarquer d'abord que nous avons pu établir un diagnostic étiologique précis du vivant de la malade. L'étude de la littérature nous a convaincus aisément que ce n'était pas la règle. Certes, la survenue des accidents rénaux, contraignant à l'acte chirurgical, fut à l'origine du diagnostic. Il est en effet très vraisemblable que, sans cette atteinte rénale, le diagnostic serait resté plus longtemps méconnu. Le fait est assez rare pour mériter d'être signalé. La connaissance de l'étiologie n'a pas présenté dans le cas particulier un intérêt purement spéculatif mais a permis, à défaut de sanction thérapeutique, d'étayer

d'une manière plus logique la discussion du pronostic.

b) Une deuxième remarque concerne la grande discrétion du tableau clinique de sclérose tubéreuse chez notre malade. Les signes neuro-psychiques sont absents, aussi bien la comitialité que la déficience intellectuelle, qui, pourtant, d'après les statistiques, existent dans 75 à 80 % des cas. Tout au plus l'électroencéphalogramme met-il en évidence de très discrets signes irritatifs non focalisés qu'il est difficile d'interpréter comme pathologiques. Quant aux fonctions intellectuelles, elles sont tout à fait normales et l'intelligence semble même supérieure à la moyenne.

Les signes cutanés sont loin d'être évidents. S'il existe d'une manière incontestable des adénomes sébacés symétriques du visage, de type PRINGLE, ils sont de petit volume, en petit nombre, et restent isolés : pas de tumeurs de KOENEN, pas de taches "café au lait", pas de "molluscum" ni "pendulum". La discrétion des stigmates cutanés est telle qu'ils n'ont jamais attiré l'attention jusqu'alors : peut-être avait-on simplement parlé d'acné juvénile !

Les deux remarques que nous venons de faire suffisent déjà en elles-mêmes à conférer à notre observation un intérêt non négligeable.

c) Il faut y adjoindre la lenteur d'évolution, puisque 7 ans séparent l'apparition du premier accident pulmonaire de celle des accidents rénaux. Il s'agit là en fait d'une notion classique retrouvée dans de nombreuses observations.

2°) Discussion des manifestations viscérales

Nous voudrions, après ces considérations sur le diagnostic d'ensemble, poursuivre la confrontation sur le plan symptomatique, ayant en vue séparément et dans un ordre chronologique les manifestations pleuro-pulmonaires et rénales.

a) Les manifestations pleuro-pulmonaires ont été ici, de loin, les premières en date, par des pneumothorax à répétition. C'est là, nous l'avons vu, une notion bien classique quoique récente, qui résume d'ailleurs en fait la symptomatologie clinique dans la plupart des cas rapportés. Le caractère bilatéral du pneumothorax est aussi habituel et ne surprend pas dans le cours d'une maladie générale. Dans le cas particulier les accidents se sont reproduits pendant 7 ans sans qu'un diagnostic précis ait pu être établi.

La prescription d'un traitement anti-tuberculeux "de principe" est plus critiquable, et les arguments qui ont présidé à son institution sont sans doute l'âge et la notion encore classique il y a 15 ans de la prépondérance statistique de la tuberculose dans l'étiologie des pneumothorax. En fait la vaccination antérieure par le B.C.G., la négativité des recherches bactériologiques, le caractère non évocateur de la biopsie pleurale réalisée à l'occasion d'une décortication, constituaient autant de motifs de rester prudent dans l'affirmation d'une étiologie. L'évolution ultérieure n'a d'ailleurs pas été modifiée par la chimiothérapie.

En réalité il existait un argument important à l'encontre de l'origine bacillaire : c'est le caractère d'emblée bilatéral du pneumothorax, fait exceptionnel en matière de tuberculose. Cette particularité avait d'ailleurs attiré notre attention lorsqu'en 1965 nous avons été appelé à examiner cette malade. L'hypothèse d'une maladie de système avait alors été évoquée, mais non celle d'une phacomatose.

La connaissance des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse est, nous l'avons dit, fort récente et il est difficile d'évoquer ce diagnostic devant un pneumothorax en l'absence des signes cutanés et nerveux habituels de la maladie.

Sur le plan radiologique, notre observation réalise en tous points les aspects décrits jusqu'alors, mais l'existence pratiquement constante d'un épanchement gazeux et les séquelles symphysaires des pleurectomies gênaient considérablement la lecture fine des clichés. D'autre part, les images radiologiques en "rayon de miel" siègent surtout dans les deux tiers supérieurs du parenchyme pulmonaire, contrairement aux données habituelles.

3°) Les manifestations rénales

Sur le plan symptomatique notre observation reste là encore dans la ligne du classicisme. Le plus souvent en effet, les manifestations rénales de la sclérose tubéreuse se révèlent à l'occasion d'une complication. En raison de la forte participation vasculaire des formations tumorales, il est, nous l'avons vu, assez habituel que cette complication soit un hématome péri-rénal. Le tableau clinique de notre malade était très évocateur de ce diagnostic. Encore fallait-il éliminer d'autres processus expansifs, ce qui a pu être fait grâce aux investigations radiologiques.

On peut penser a posteriori que les localisations rénales de l'affection chez notre malade étaient jusqu'alors quiescentes et ne se sont manifestées qu'à l'occasion d'une poussée évolutive, créant cet hématome péri-rénal bilatéral.

Il faut toutefois remarquer que, si ce mode symptomatique de découverte semble le plus fréquent dans l'étude de la littérature, la plupart des cas rapportés sont absolument asymptomatiques. Le diagnostic a pu être fait soit à l'occasion d'un bilan viscéral systématique chez un sujet atteint de sclérose tubéreuse, soit encore à l'autopsie de tels malades. Il est rare par contre que les accidents rénaux ou urinaires aient précédé le diagnostic étiologique, comme ce fut le cas dans notre observation.

II -

DISCUSSION ANATOMIQUE

Elle envisagera successivement et dans le même ordre chronologique les localisations pleuro-pulmonaires et rénales.

1°) Les localisations pleuro-pulmonaires

Leur discussion repose en grande partie sur des hypothèses, puisque nous ne disposons pas ici d'une preuve anatomique certaine de l'atteinte léiomyomateuse. Les deux biopsies effectuées l'ont été à l'occasion des décortications pleurales successives.

Le premier examen histologique (Professeur DE BRUX, 23/11/61) n'apporte aucun élément en faveur du diagnostic. Il correspond en fait à un granulome inflammatoire avec cellules géantes mais aussi des cristaux de talc, témoins d'un talcage antérieur. Si un tel aspect pouvait en fait être compatible avec une lésion tuberculeuse, il ne permettait en rien de l'affirmer.

Le second prélèvement (Professeur SORS, 28/7/62) est plus évocateur. L'aspect constaté est celui d'un scléro-emphysème avec bulles. Le caractère dystrophique des fibres élastiques, la sclérose des cloisons alvéolaires, leur riche vascularisation, réalisent l'image souvent constatée au niveau des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse. Seul fait défaut le tissu musculaire, mais nous avons vu que sa présence n'est absolument pas constante, et que, de plus, lorsqu'il existe, il peut être limité à quelques formations myomateuses isolées. La petite taille du fragment peut en outre expliquer qu'il n'ait pas été noté de fibres musculaires.

S'il n'y a pas de preuve anatomique formelle en ce qui concerne la nature des localisations pulmonaires de notre observation, les arguments présentés, joints au contexte cli-

nique, évolutif et radiologique, permettent d'affirmer l'unicité des lésions pulmonaires et rénales et de les intégrer dans le cadre de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

2°) Les localisations rénales

Dans ce domaine, par contre, nous disposons d'une étude anatomique complète puisqu'elle porte sur une pièce de néphrectomie accompagnée d'un volumineux hématome péri-rénal.

- A l'examen macroscopique, l'attention était retenue par la considérable extension tumorale qui entourait le rein d'une véritable gangue épaisse de plusieurs centimètres. A la coupe, on retrouve dans la corticale du rein de petits foyers tumoraux de quelques millimètres de diamètre, et l'une de ces "tumeurs", sous-corticale, atteint les dimensions de 1,5 x 0,5 cm, ce qui lui confère une taille nettement supérieure à la moyenne.

- A l'examen microscopique, l'aspect réalisé correspond en tous points aux descriptions habituelles. Le tissu adipeux est prédominant, les vaisseaux sont nombreux, les cellules myoïdes caractéristiques et souvent péri-vasculaires. On retrouve enfin les éléments habituels du parenchyme rénal, tubes et glomérules, intacts, à côté du tissu tumoral. Il n'a pas été remarqué par contre d'images de tubes néoformés telles qu'elles ont été décrites par RIOPELLE.

Au total, il s'agit exactement des formations dysembryoplasiques décrites sous le nom d'angiomyolipomes par RIOPELLE.

Une question préoccupante mérite cependant d'être discutée : celle de la malignité éventuelle de la lésion. Les renseignements apportés à cet égard par l'examen anatomique sont discordants.

Certains plaident en faveur du caractère malin :

- la grande taille des lésions et leur extension péri-rénale,

- plusieurs atypies cyto-nucléaires dans la partie extra-rénale du processus tumoral.

Mais il faut reconnaître qu'aucun aspect histologique ne permet d'affirmer la transformation maligne. En particulier il n'existe pas de plages fibro-sarcomateuses qui représentent le mode de dégénérescence habituel de ce type tumoral.

Il faut donc suivre l'histologiste qui refuse de prendre parti pour ou contre le caractère malin des lésions, et se contente de signaler le potentiel évolutif incontestable d'une telle tumeur.

Notre observation s'inscrit donc dans le cadre classique des localisations rénales de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. Il faut rappeler toutefois que l'extension péri-rénale considérable du processus tumoral est une éventualité exceptionnelle dans de telles localisations.

III -

DISCUSSION DU PRONOSTIC

Le pronostic lointain, difficile à établir avec précision en matière de phacomatoses, comporte beaucoup d'inconnues dans notre observation. Il demande à être apprécié avec beaucoup de nuances.

Sa disoussion doit être conduite en fonction de l'évolution particulière des diverses localisations viscérales, sans perdre de vue le potentiel évolutif d'ensemble qui prend compte de l'unicité de la phacomatose.

Nous discuterons successivement :

- l'évolution des localisations pulmonaires,
- l'évolution des localisations rénales,
- l'évolution d'ensemble.

1 - Evolution des localisations pulmonaires

Elle a été dominée depuis le début apparent de la symptomatologie clinique par la notion de pneumothorax bilatéraux récidivants. Il est logique de s'attendre à une répétition plus ou moins fréquente des accidents, le processus kystique n'ayant évidemment aucune tendance à la régression. La décortication bilatérale rendue nécessaire par les premiers pneumothorax permet heureusement d'espérer une gravité moindre pour les accidents ultérieurs. La malade reste cependant à la merci d'une complication imprévisible, non pas tant du type hydro ou pyopneumothorax, éventualité peu probable, mais surtout constitution d'épanchements gazeux non régressifs mettant en jeu le pronostic vital.

Un danger plus appréciable menace la malade à plus ou moins brève échéance : la constitution d'une insuffisance respiratoire chronique progressive par extension de l'infiltration léiomyomateuse, l'exposant aux accidents de décompensation respiratoires ou cardiaques de la plus haute gravité.

Il faut toutefois tempérer cette estimation un peu pessimiste en constatant que l'évolutivité d'ensemble des localisations pulmonaires, malgré la répétition des pneumothorax, n'a pas semblé jusqu'à présent, et avec un recul de 8 ans, d'une particulière sévérité. On peut donc espérer que les accidents éventuels seront séparés par de longues périodes de quiescence.

2 - Evolution des localisations rénales

L'évolution des localisations rénales ne peut être considérée sous le même angle que celle des localisations pulmonaires. Le processus pseudo-tumoral existait déjà depuis plusieurs années, cela est probable, avant de se manifester d'une manière spectaculaire sous forme d'un hématome péri-rénal.

Lors de la laparotomie exploratrice, le chirurgien a pu constater la présence d'un hématome bilatéral assez volumineux. Le pronostic doit donc être apprécié en fonction de la néphrectomie gauche déjà réalisée et rendue nécessaire pour des impératifs d'hémostase. On peut supposer que l'hématome rétro-péritonéal droit risque de provoquer, dans un avenir plus ou moins proche, des troubles de compression ou un syndrome d'hémorragie interne obligeant à une nouvelle intervention.

- La conduite à tenir pourrait être schématisée de la façon suivante. Dans toute la mesure du possible, on s'efforcerait d'être conservateur et de tenter une hémostase satisfaisante sans entraîner de mutilation définitive. Si cependant, pour des raisons d'ordre chirurgical, la néphrectomie s'avérait inéluctable, on procéderait alors à la mise en place d'un shunt en prévision d'épurations extra-rénales itératives. Celles-ci permettraient d'attendre une possibilité de greffe ultérieure.

- Le pronostic rénal comporte également un autre aspect, que nous avons déjà envisagé : celui de la malignité éventuelle des lésions actuelles. Nous avons dit qu'aucune image histologique ne permet, pour l'instant, de mettre en doute la bénignité absolue du processus tumoral. Il faut cependant retenir que les lésions possèdent toujours un potentiel évolutif certain, qui peut se manifester dans le sens

d'une transformation sarcomateuse, rare à la vérité, comme dans le sens d'un envahissement loco-régional.

3 - Evolution d'ensemble

Lorsque l'on s'écarte du problème particulier des localisations pulmonaires et rénales, il faut considérer le pronostic de la sclérose tubéreuse considérée dans son ensemble. Deux aspects méritent d'être signalés à cet égard :

a) Le problème des autres localisations viscérales susceptibles, soit d'exister déjà tout en demeurant asymptomatiques, soit de se développer ultérieurement, complétant encore le tableau clinique pourtant déjà bien riche. A cette question nous pouvons répondre que, pour l'instant, l'examen clinique comme les diverses investigations biologiques entreprises dans le cadre de l'enquête systématique n'ont pas permis de les mettre en évidence. Nous avons recherché une localisation cardiaque, malformation ou tumeur de type rhabdomyomateux dont nous avons signalé la fréquence. Il n'existe actuellement aucun indice clinique, radiologique ou électrocardiographique qui permette de suspecter une telle éventualité.

b) Le problème de l'évolution neuro-psychique, dont l'incidence est importante dans le pronostic de la sclérose tubéreuse, semble secondaire dans notre observation. Nous avons insisté en effet sur la discrétion extrême des stigmates habituels de l'affection, en particulier sur l'absence de comitialité et le niveau intellectuel normal.

Le pronostic peut donc se trouver modifié dans des sens divers et à tout instant par l'évolution autonome des localisations viscérales.

C O N C L U S I O N S

L'observation d'un cas de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE révélée par ses localisations viscérales amène aux conclusions suivantes :

1°) La nature polydysplasique remarquable de cette phacomatose, illustrée ici par la succession de manifestations pulmonaires et rénales, survenant alors que le tableau classique de sclérose tubéreuse est resté très fruste et qu'il n'existe en particulier aucune détérioration intellectuelle.

2°) La nécessité d'évoquer cette phacomatose dans la discussion étiologique de toute fibrose pulmonaire (plus spécialement si son évolution comporte des pneumothorax récidivants, bilatéraux ou à bascule, comme c'est le cas dans notre observation) se présentant comme primitive en apparence.

3°) Le caractère en règle asymptomatique des déterminations rénales jusqu'au jour où le brusque développement d'un hématome rétro-péritonéal vient en révéler l'existence. L'observateur se trouve alors, sans préavis, devant une situation critique créée par l'extension tumorale et la vraisemblable bilatéralité des lésions, même dans le cas où l'accident est cliniquement unilatéral.

4°) La notion de formes viscérales pures de la sclérose tubéreuse ne peut, en l'état actuel de nos connaissances, être admise qu'avec d'extrêmes réserves. Si dans notre observation, en l'absence de tout désordre psychique ou intellectuel, l'existence d'éléments cutanés aussi caractéristiques

que discrets autorise à intégrer les déterminations viscérales dans le cadre de la sclérose tubéreuse, les constatations anatomo-pathologiques faites à partir d'une localisation viscérale unique ne peuvent à elles seules autoriser une assimilation aussi précise.

5°) En effet, sur le plan anatomique, les angiomyolipomes représentent le type des tumeurs dysembryoplasiques rénales; des incertitudes planent encore sur leur histogénèse et seule leur fréquence particulière dans la sclérose tubéreuse constitue un argument important pour les intégrer dans le cadre nosologique de cette affection.

6°) Le pronostic de la sclérose tubéreuse, discuté jadis sur le plan des manifestations psychiques et comitiales, est aujourd'hui rendu d'emblée incertain par l'éventualité de déterminations viscérales parfaitement latentes, mais dont on connaît à la fois la grande fréquence anatomique et la brutalité dramatique de leur expression clinique. Si, grâce aux traitements chirurgicaux modernes, la survenue de pneumothorax spontanés à répétition n'engage pas nécessairement le pronostic vital dans l'immédiat, les manifestations rénales sont par contre susceptibles d'engendrer brusquement, sans transition, une insuffisance rénale rapidement mortelle.

* * *

Ainsi la connaissance de plus en plus précise des localisations viscérales de la sclérose tubéreuse confère à cette phacomatose un visage nouveau. Longtemps connue des seuls neuro-psychiatres et dermatologues, la maladie de BOURNEVILLE mérite incontestablement aujourd'hui une place de choix en Médecine Interne, au même titre que les autres phacomatoses.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABOULKER P., ROUJEAU J.- Le rein des phacomatoses : les localisations rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
J. Urol. Néphrol. 1964, 70, 884-887.
- 2 - ACKERMANN A. J.- Pulmonary and osseous manifestations of tuberous sclerosis with some remarks on their pathogenesis.
Am. J. Roentgenol. 1944, 51, 315-325.
- 3 - ARRIGHI P.- Adénomes sébacés symétriques blancs cliniquement du type Pringle, évoluant avec une sclérose tubéreuse à laquelle correspondent des calcifications intra-crâniennes, des lésions de la langue et peut-être des lésions pulmonaires.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1956, 63, 289-291.
- 4 - BAAR H. S., GALINDO J.- Pulmonary glomangiomata and hamartoma in tuberous sclerosis.
Arch. Path. 1964, 78, 287-291.
- 5 - BABONNEIX L.- Un cas de sclérose tubéreuse.
Encephale, 1911 (1er semestre), 6, 313-336.
- 6 - BABONNEIX L.- A propos de l'épiloïa.
Arch. Méd. Enf. 1928, 31, 133-147.
- 7 - BABONNEIX L.- Sur la sclérose tubéreuse.
Rev. Neurol. 1939, 71, 159-165.
- 8 - BECK R. E., CASE HAMMOND R.- Renal and osseous manifestations of tuberous sclerosis; case report.
J. Urol. (Baltimore), 1957, 77, 578-582.
- 9 - BERG G., NORDENSKJOLD A.- Pulmonary alterations in tuberous sclerosis.
Acta Med. Scand. 1946, 125, 428-450.

- 10 - BERG G., VEJLENS G.- Maladie kystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau.
Acta paediat. (Upsala) 1939, 26, 16-30.
- 11 - BERG G., ZACHRISSON C. G.- Cystic lungs of rare origin - Tuberous sclerosis.
Acta radiol. (Stockh.) 1941, 22, 425-436.
- 12 - BOGAERT L. Van.- Sclérose tubéreuse et spongioblastome multiforme.
J. Belge neurol. psychiât. 1933, 33, 802-808.
- 13 - BOGAERT L. Van.- Les dysplasies neuro-ectodermiques congénitales.
Rev. neurol. 1935, 63, 353-398.
- 14 - BONNET J. F., SAVIN S.- Polykystose viscérale et phacomatoses.
Ann. Méd. Reims, 1966, 3, 247-251.
- 15 - BOURNEVILLE.- Idiotie et épilepsie symptomatiques de la sclérose tubéreuse ou hypertrophique.
Arch. Neurol. (Paris), 1900, 10, 29-39.
- 16 - BRUWER A. J., KIERLAND R. R., SCHMIDT H.W.- Pulmonary tuberous sclerosis; report of a case.
Am. J. Roentgenol. 1956, 75, 748-750.
- 17 - DAWSON J.- Pulmonary tuberous sclerosis and its relationship to other forms of the disease.
Quart. J. Med. 1954, 23, 113-145.
- 18 - DELARUE J., PAILLAS J.- La fibro-adéno-myose.
J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1964, 18, 719-743.
- 19 - DELARUE J., PAILLAS J., PALEY P., DAUMET P., DAUSSY M.- Insuffisance respiratoire progressive, emphysème bulleux et léiomyomatose diffuse.
J. Fr. Méd. Chir. Thor. 1960, 14, 761-771.
- 20 - DUREUX J. B.- Le problème des malformations associées - Les génopathies et embryopathies neuro-ophtalmiques - Leur incidence au cours des malformations du squelette crânio-facial.
Thèse médecine Nancy, 1955, dactyl. 408 p.
- 21 - FERREIRA-BERRUTTI P., PORTA G.- Lipoangioliomioma del riñon (asociada con esclerosis tuberosa).
Ann. Fac. Med. Montev. 1964, 49, 349-355.

- 22 - FISH G. W., Mc LAUGHLIN W. L.- Liposarcoma of kidney : report of a case presenting an unusual syndrome. J. Urol. (Baltimore) 1946, 55, 28-35.
- 23 - FROUG C.- Liposarcoma of the kidney : review of literature and case report. J. Urol. (Baltimore) 1941, 45, 290-295.
- 24 - GALIAN P.- Contribution à l'étude histogénétique des scléroses pulmonaires primitives. Thèse Médecine Paris, 1963, dactyl. 159 p.
- 25 - GALINDO J., Mc APEE R. E.- Bleeding renal hamartoma - An uncommonly encountered complication in the tuberous sclerosis complex. J. Maine med. Ass. 1965, 56, 247-248.
- 26 - GALY P., DELARUE J.- Etude anatomique, classification, origine et histogénèse des "kystes aériens" du poumon. J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1951, 5, 519-546.
- 27 - GILBERT E. C., EDSON M., URSCHEL W. P.- Tuberous sclerosis associated with bilateral renal hamartomas - Report of a case. Med. Ann. DC, 1966, 35, 322-324.
- 28 - GIRARD P. F., GUINET P.- Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la maladie polykystique congénitale - Pathogénie du rein polykystique. J. Med. Lyon, 1943, 24, 109-120.
- 29 - GOLJI H.- Tuberous sclerosis and renal neoplasms. J. Urol. 1961, 85, 919-923.
- 30 - HYMAN A.- The association of hypernephroma with tuberose brain sclerosis and adenoma sebaceum. J. Urol. (Baltimore) 1922, 8, 317-321.
- 31 - INGLIS K.- Relation of renal lesions to cerebral lesions in tuberous sclerosis complex. Am. J. Path. 1954, 30, 739-753.
- 32 - INGLIS K.- The nature and origin of smooth muscle-like neoplastic tissue in renal tumors of the tuberous sclerosis complex. Cancer, 1960, 13, 602-611.

- 33 - KISSEL P., BEUREY J.- Les géno-neuro-dermatoses.
VIIIème Congrès des Dermato. et syphil. langue
française - Nancy-Vittel (30-31 Mai 1953).
- 34 - KISSEL P., DUREUX J. B., SCHMITT J.- Les phacomatoses -
Considérations générales - Intérêt spéculatif et
pratique.
Rev. Prat. 1962, 12, 915-929.
- 35 - KISSEL P., DUREUX J. B., SCHMITT J.- La sclérose tubé-
reuse de Bourneville.
E.M.C. Syst. nerveux, 1963, 17 165 C 10, 1-3.
- 36 - KUFS H.- Ein zweiter fall von spätform der tuberösen
hirnsklerose mit multiplen spongioblastomen im
gehirn, fehlen der Naevi und Nierenmischtumoren
und klinischem verlauf als raschwachsender hirntu-
mor.
Psychiat. Neurol. u med. Psychol. 1953, 5, 299-303.
- 37 - LE BRUN H. J., KELLETT H. S., MACALISTER C. L.- Renal
hamartoma.
Brit. J. Urol. 1955, 27, 394-407.
- 38 - LICHT (E. DE FINE).- Ueber lungenzysten, bronchiektasen
und lungenfibrosen, insbesondere tuberöse sklerose.
Acta radiol. (Stockh.) 1942, 23, 151-163.
- 39 - LO BIANCO S.- Sulle amartosi vascolari renali e sui loro
rapporti con quelle degli altri organi.
Riv. Anat. patol. 1949, 2, 51-67.
- 40 - LUTEMBACHER R.- Dysembryomes métatypiques des reins.
Carcinose submiliaire aiguë du poumon avec emphy-
sème généralisé et double pneumo-thorax.
Ann. Med. 1918, 5, 435-450.
- 41 - LYONNET J.- Localisation pulmonaire kystique de la sclé-
rose tubéreuse de Bourneville.
Thèse médecine Lyon, 1947, dactyl.
- 42 - MASSON P.- Tumeurs humaines.
Librairie Maloine, Paris, 2ème éd. 1956.
- 43 - MERTZ H. O.- Tuberous sclerosis and renal tumor.
Trans. Amer. Ass. gen. urin. Surg. 1942, 35,
73-85.

- 44 - MIROUZE P.,-BARJON P., JAFFIOL C. et Coll.- L'urémie de la maladie de Bourneville.
J. Urol. Néphrol. 1963, 69, 639-647.
- 45 - MOOLTEN S. E.- Hamartial nature of the tuberous sclerosis complex and its bearing on the tumor problem. Report of a case with tumor anomaly of the kidney and adenoma sebaceum.
Arch. int. med. 1942, 69, 584-623.
- 46 - ODY R., BERGER H.- Bourneville - Pringlesche phakomatose mit situs inversus, doppelniere beiderseits und rezidivierendem spontanpneumothorax.
Deutsch. Med. Woch. 1966, 91, 488-492.
- 47 - PALIARD, PLAUCHU, GALY, PAPILLON.- L'emphysème kystique (étude anatomo-clinique à propos de 8 observations).
Poumon, 1946, 2, 205-235.
- 48 - PALIARD, PLAUCHU, GALY, MARTIN-NOEL, EMERY.- Localisations kystiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Lyon méd. 1946, 175, 396-399.
- 49 - PEEBLES-BROWN R.A.- Polycystic disease of the kidneys and intracranial anevrysms. Etiology and interrelationship of these conditions; review of recent literature and report of 7 cases in which both conditions coexisted.
Glasgow med. J. 1951, 32, 333-348.
- 50 - PEROU M. L., GRAY P. T.- Mesenchymal hamartomas of the kidney.
J. Urol. (Baltimore) 1960, 83, 240-261.
- 51 - PRATT-THOMAS H. R.- Tuberous sclerosis with congenital tumors of heart and kidney. Report of a case in a premature infant.
Amer. J. Path. 1947, 23, 189-200.
- 52 - REED W. B., NICKEL W. R., CAMPION G.- Internal manifestations of tuberous sclerosis.
Arch. Dermatol. 1963, 87, 715-727.
- 53 - RIMBAUD P., TRUC E., MIROUZE J.- Tumeurs de Könen identifiant une néphropathie à évolution mortelle. Epiloia.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1963, 70, 339.

- 54 - RIOPELLE J. L.- Epithéliosarcome du rein gauche avec fibromyolipome du même rein, et fibrome théco-cellulaire de l'ovaire homolatéral. Origine rénale du prétendu hypernéphrome vrai du rein.
Rev. Canad. Biol. 1945, 4, 40-65.
- 55 - RIOPELLE J. L., JASMIN G.- Discussion sur la nature des tumeurs rénales induites chez le rat par la diméthylnitrosamine.
Rev. Canad. Biol. 1963, 22, 365-381.
- 56 - ROUJEAU J., GALIAN A.- Les tumeurs dysembryoplasiques du rein.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 1964, 51, 471-504.
- 57 - ROUJEAU J., MOREL R.- Localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1961, 15, 247-258.
- 58 - SAMUELSEN E.- Tuberos sclerosis with changes in lung and bones.
Acta radiol. (Stockh.) 1942, 23, 373-386.
- 59 - SANCHEZ-LUCAS J. G.- Morphogenèse du rein polykystique.
Sem. Hôp. Paris, 1951, 27, 2793-2800.
- 60 - SANTOS (R. Dos), WOHLWILL F.- Lipo-mio-angioma parcialmente sarcomatoso bilateral dos rins - (arteriografia) com doença quística dos pulmões (novo tipo de "facomatoses").
Lisboa Med. 1942, 19, 131-161.
- 61 - SCHENCK S. M.- Diagnosis of congenital cystic disease of the lung.
Arch. Int. Med. 1937, 60, 1-21.
- 62 - SCHLUMBERGER H.G.- Polycystic kidney (mesonephros) in the goldfish.
Arch. Path. (Chicago) 1950, 50, 400-410.
- 63 - SCHMIDT W. F.- Pulmonary tuberos sclerosis - a case report and brief review of the literature.
J. Tenn. Med. Ass. 1964, 57, 468-472.
- 64 - SCHMITT J.- Les formes viscérales des phacomatoses.
Thèse médecine Nancy 1959, Impr. 279 p.

- 65 - SCHMITT J., TRIDON P., KISSEL P.- Les localisations viscérales et endocriniennes des phacomatoses chez l'enfant.
XVIIIème Congrès Assoc. Péd. langue française, 1961.
- 66 - SCHNITZER B.- Tuberous sclerosis complex - Report of a 62-year old patient who died of renal involvement.
Arch. Path. 1963, 76, 626-632.
- 67 - SILVERSTEIN C. M., MITCHELL G. L. Jr.- Tuberous sclerosis. Report of a case with unusual pulmonary manifestations.
Amer. J. Med. 1954, 16, 764-768.
- 68 - SMITH L. W., FERRIS H. W.- Tumors of the kidney, with special reference to the hypernephromata.
Amer. J. Surg. 1931, 13, 552-564.
- 69 - SORS C.- La sclérose pulmonaire élastosique primitive.
Rev. Tub. et Pneum. 1959, 23, 1109-1124.
- 70 - SUGIMURA K.- Renal sarcoma in Bourneville - Pringle's phacomatosis : Case report.
Acta Urol. Jap. 1964, 10, 211-215.
- 71 - TAVERNARI A.- Sclerosi tuberosa encefalomidollare e fibrosi viscerali multiple.
G. Psichiat. Neuropat. 1937, 15-16, 1-18.
- 72 - TAYLOR J. N., GENTERS K.- Renal angiomyolipoma and tuberous sclerosis.
J. Urol. 1953, 79, 685.
- 73 - THONY C.- Les tumeurs viscérales de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Thèse médecine Paris, 1952, dactyl. 121 p.
- 74 - UGOLOTTI F.- Sclerosi cerebrale tuberosa associata a speciali alterazioni di altri organi.
Riv. Patol. Nerv. ment. 1904, 9, 361-392.
- 75 - VASKO J. S., BROCKMAN S. K., BOMAR R. L.- Renal angiomyolipoma : a rare cause of spontaneous massive retroperitoneal hemorrhage.
Ann. Surg. 1965, 161, 577-581.

- 76 - VEJLENS G.- Specific pulmonary alterations in tuberous sclerosis.
Acta pathol. microbiol. Scand. 1941, 18, 317-330.
- 77 - WILLIS R. A.- The hamartomatous syndromes : their clinical, pathological and fundamental aspects.
Med. J. Aust. 1965, 1, 827-833.
- 78 - WILSON G. C., LO D.- Tuberous sclerosis : a case with pulmonary and lymph node involvement.
Med. J. Aust. 1964, 2, 795-796.
-

TABLE DES MATIÈRES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE :	
Observation	5
DEUXIÈME PARTIE :	
Chapitre I : Séméiologie de l'affection	16
Chapitre II : Les manifestations rénales de la sclérose tubéreuse	22
Chapitre III : Les manifestations pleuro- pulmonaires de la sclérose tubéreuse ...	39
Chapitre IV : Discussion d'ensemble des localisations viscérales	47
TROISIÈME PARTIE :	
Etude critique de l'observation	51
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	

